

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Karlo Bohaček

**Prevalencija pozitivnih markera hepatitisa B i C
u osoba koje se uključuju u skrb zbog zaraze
HIV-om u Hrvatskoj u razdoblju 2007.-2016.**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Karlo Bohaček

**Prevalencija pozitivnih markera hepatitisa B i C
u osoba koje se uključuju u skrb zbog zaraze
HIV-om u Hrvatskoj u razdoblju 2007.-2016.**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu, na Zavodu za infekcije imunokompromitiranih bolesnika, pod vodstvom mentora prof.dr.sc. Josipa Begovca i predan na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS SKRAĆENICA

AIDS – od engl. acquired immunodeficiency syndrome

ALT – alanin aminotransferaza

AMA – od engl. antimitochondrial antibody

ANA – od engl. antinuclear antibody

Anti-LKM (protutijela) – od engl. „anti-liver/kidney microsome“ (protutijela)

ARC – od engl. AIDS-related complex

ART – od engl. antiretroviral therapy

ASMA – od engl. antismooth muscle antibody

CIC – od engl. circulating immune complex

CMV – citomegalovirus

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

EASL – European Association for the Study of the Liver

EBV – Epstein-Barr virus

ELISA – od engl. enzyme linked immunosorbent assay

HAART – od engl. highly active antiretroviral treatment

HBcAg – od engl. hepatitis B core antigen

HBeAg – od engl. hepatitis B early antigen

HBIG – hepatitis B imunoglobulin

HBsAg – od engl. hepatitis B surface antigen

HBV – hepatitis B virus

HCC – hepatocelularni karcinom

HCV – hepatitis C virus

HIV – virus humane imunodeficijencije

HPV – humani papiloma virus

HSV – herpes simplex virus

INSTIs – od engl. integrase strand transfer inhibitors

MSM – od engl. men who have sex with men

MTCT – od engl. mother-to-child transmission

NNRTIs – od engl. non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors

NRTIs – od engl. nucleoside reverse transcriptase inhibitors

PCR – od engl. polymerase chain reaction

PIs – od engl. protease inhibitors

PPD – od engl. purified protein derivative

PWID – od engl. people who inject drugs

TAF – tenofovir alafenamide

TDF – tenofovir disoproxil fumarate

VZV – varicella zoster virus

Sadržaj:

SAŽETAK

SUMMARY

1 UVOD	1
1.1 Hepatitis B virus	1
1.2 Hepatitis C virus	8
1.3 HIV	12
2 Prevalencija pozitivnih markera hepatitisa B i C	21
3 ZAKLJUČAK	30
4 ZAHVALE	31
5 POPIS LITERATURE	32
6 ŽIVOTOPIS	35

SAŽETAK

Prevalencija pozitivnih markera hepatitisa B i C u osoba koje se uključuju u skrb zbog zaraze HIV-om u Hrvatskoj u razdoblju 2007.-2016.

Autor: Karlo Bohaček

Virus hepatitisa B (HBV), virus hepatitisa C (HCV) i virus humane imunodeficijencije (HIV) dijele zajedničke putove prijenosa, koji uključuju prijenos nezaštićenim spolnim odnosom, vertikalni prijenos s majke na dijete (za vrijeme trudnoće, tijekom poroda i putem dojenja) i parenteralni put, prvenstveno intravenskim korištenjem droga. Još jedna zajednička značajka ovih virusa, koja daje na važnosti zajedničkom proučavanju istih, je kronicitet. Koinfekcija HIV-om i virusima hepatitisa povezuje se s težom kliničkom prezentacijom i prognozom hepatitisa B i C, lošijim odgovorom na terapiju lijekovima i manjim ukupnim preživljavanjem pacijenata. Rezultati istraživanja prevalencije pozitivnih markera hepatitisa B i C u osoba koje se uključuju u skrb zbog zaraze HIV-om u Hrvatskoj djelomično su u skladu s očekivanom prevalencijom biljega infekcije koja se nalazi i u drugim europskim zemljama, a dio rezultata je posebno zabrinjavajući i daje prostora za intervenciju u određenim rizičnim skupinama. Od ukupno 831 osobe uključene u skrb zbog zaraze HIV-om (udio muškog spola značajno premašuje ženski, a iznosi 93%, od čega su 79% muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima (MSM)) u Hrvatskoj u razdoblju 2007.-2016. godine čiji su podaci analizirani u ovom istraživanju, 5% osoba ima pozitivan nalaz HBsAg, 13% osoba ima pozitivan nalaz markera koji govore u prilog akutnoj ili kroničnoj hepatitis B infekciji (HBsAg, izolirani nalaz anti-HBc protutijela), 3% osoba ima pozitivan nalaz anti-HCV protutijela (velikom većinom među intravenskim korisnicima droga – 89,4%). Trend i razina procijepljenosti protiv hepatitisa B su s početnih 3,5% u 2007. godini dospjeli na 30,7% u 2016. godini, što je i dalje zabrinjavajuće niska razina, a niti jedna od ukupno 19 osoba koje su intravenski korisnici droga nije cijepljena protiv hepatitisa B.

Ključne riječi: hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), virus humane imunodeficijencije (HIV), HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, procijepljenost

SUMMARY

Prevalence of positive markers of hepatitis B and C in persons entering care for HIV infection in Croatia in the period of 2007-2016

Author: Karlo Bohaček

Hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), and human immunodeficiency virus (HIV) share common transmission pathways, including transmission through unprotected sex, vertical transmission from mother to child (during pregnancy, delivery and breastfeeding) and parenteral route, primarily by intravenous drug use. Another common feature of these viruses, that gives importance to the joint study of them, is chronicity. HIV and hepatitis viruses co-infection is associated with more severe clinical presentation and prognosis of hepatitis B and C, poor treatment response, and lower overall survival of patients. The results of the study of prevalence of positive hepatitis B and C markers in persons entering care for HIV infection in Croatia in the period of 2007-2016 are partly similar to the reported prevalence of markers in other European countries, and some of the results are particularly concerning and show us the need for intervention in certain risk groups. Out of a total of 831 persons entering care for HIV infection (of which male sex significantly exceeds female with 93%, and 79% of them are men who have sex with men (MSM)) in Croatia in the period 2007-2016 that were included in this study, 5% of them had positive result for HBsAg, 13% had a positive finding of markers suggesting acute or chronic hepatitis B infection (HBsAg, isolated anti-HBc antibody finding), 3% of people had a positive anti-HCV antibody finding (largely among intravenous drug users - 89.4%). The trend and level of hepatitis B vaccination ranged from the initial 3.5% in 2007 to 30.7% in 2016, which is still a concerningly low level, and none of the 19 intravenous drug users were vaccinated against hepatitis B.

Key words: hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), human immunodeficiency virus (HIV), HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, vaccination

1 UVOD

1.1 Hepatitis B virus

Infekcija hepatitis B virusom (HBV) predstavlja značajan zdravstveni problem zbog svojeg potencijalnog prelaska u kronični hepatitis i posljedičnog razvoja ciroze jetre te hepatocelularnog karcinoma (HCC). Akutna prezentacija infekcije varijabilna je, a obično ide uz nespecifične opće simptome u blagom, anikteričnom obliku bolesti. Pojava žutice olakšava diferencijalno dijagnostičko usmjeravanje, a u ikteričnim slučajevima bolesti vrlo rijetko može nastupiti akutna insuficijencija jetre i tada govorimo o teškom, fulminantnom obliku bolesti (1).

Uz klinički značaj, broj zaraženih u svijetu drugi je čimbenik koji govori u prilog važnosti ovog problema. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije u svijetu je HBV-om zaraženo oko 257 milijuna ljudi, a u 2015. godini od komplikacija hepatitisa B umrlo je 887 000 ljudi (2). Podaci Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo ukazuju na važnost bavljenja ovim problemom, jer u Hrvatskoj oko 25 000 osoba živi s kroničnom hepatitis B infekcijom, a važnost je još veća kada se uzme u obzir sve veće protivljenje cijepljenju u javnosti, kao i očekivane komplikacije kronične infekcije i zahtjevno liječenje istih (3,4).

Uzročnik hepatitisa B je složeni DNK virus iz porodice Hepadnaviridae - hepatitis B virus (HBV). Središnji dio strukture virusa je nukleokapsida koja je ovijena lipidnim slojem, a jedna od ključnih struktura vanjske ovojnice virusa je hepatitis B površinski antigen (HBsAg, od engl. hepatitis B surface antigen). HBsAg važan je u patogenezi infekcije, ali i kao jedan od dijagnostičkih pokazatelja, budući da nalaz pozitivnog HBsAg-a u serumu ukazuje na akutnu ili kroničnu infekciju (5). Protein u sastavu jezgre virusa jest HBcAg (od engl. hepatitis B core antigen), a njegov „zreli“, sekretorni oblik – HBeAg (od engl. hepatitis B early antigen) može se detektirati u serumu i smatra se dobrim pokazateljem viremije i infektivnosti zaražene osobe (1). Kao odgovor na prisutnost navedenih antigena, naše tijelo producira odgovarajuća protutijela: anti-HBs, koja odmah valja istaknuti kao jedina čije prisustvo u serumu pruža zaštitu i neutralizira hepatitis B virusne čestice, zatim anti-HBc (IgG i IgM razreda) te anti-HBe. Sastavnice HBV-a koje također nalazimo kao cirkulirajuće u serumu su HBV DNK i DNK-polimeraza, koje zajedno s HBeAg upućuju na virusnu replikaciju i infektivnost zaražene osobe. Tijek infekcije, kao i općenito odgovor na

cjepivo i terapiju povezuju se sa spontanim mutacijama virusnog genoma, što posljedično dovodi do varijabilnosti u kliničkoj slici i mogućnosti brze i ispravno postavljene dijagnoze (1).

Hepatitis B virus prvenstveno se prenosi spolnim putem, tj. nezaštićenim spolnim odnosom. Prije uvođenja strože i sofisticiranije kontrole krvi i krvnih preparata vrlo značajan je bio prijenos putem krvi i krvnih produkata, što se danas događa rjeđe. Intravensko apliciranje droga nesterilnim priborom vrlo je visokorizično ponašanje za stjecanje hepatitis B infekcije. Poseban problem je vertikalni prijenos s majke na dijete (MTCT, od engl. mother-to-child transmission) koji se najviše događa u samom aktu porođaja, a značajan je, jer infekcija nezaštićene novorođenčadi u oko 90% slučajeva prelazi u kronicitet (6). Drugi načini prijenosa općenito pretpostavljaju ulazak zaražene tjelesne tekućine (krv, slina, znoj), a samim time i virusnih čestica u tijelo druge osobe i to preko oštećene kože i sluznica ili preko neoštećene sluznice nosa i površine oka. Takav način prijenosa putem vrlo bliskog kontakta sa zaraženom osobom važan je za sve osobe koje skrbe o njoj, a to su u prvom redu zdravstveni djelatnici (posebno kirurške, tj. invazivne struke i metode) i njegovatelji (6,7). Procijepljenost i pridržavanje standardnih mjera zaštite u radu ključni su faktori za sprječavanje širenja zaraze u takvim okruženjima.

Nakon ulaska u tijelo osobe koja nije bila u kontaktu s hepatitis B virusom ili HBs antigenom u vidu cijepljenja, HBV čestice dopijevaju do hepatocita i putem svog površinskog proteina (HBsAg) započinju interakciju i ulazak u stanicu. Nukleokapsida virusa putuje do jezgre hepatocita i dolazi do oslobađanja virusnog genetskog materijala, koji u procesima transkripcije i translacije služi kao nacrt za stvaranje virusnih proteina, replikaciju same HBV DNK i, u konačnici, formiranje novih, zrelih virusnih čestica. Iznimno važan korak u patogenezi infekcije HBV-om je moguća, nasumična ugradnja virusnog genoma u genom stanice domaćina (8). Integracija virusnog genoma nije nužna za samu replikaciju virusa, ali je klinički značajna, jer se dovodi u vezu s malignom transformacijom hepatocita i nastankom hepatocelularnog karcinoma (HCC) (9). Sam HBV nije izravno odgovoran za smrt stanica jetre, već imunološki odgovor zaražene osobe u kojem, među ostalim, važnu ulogu ima stanična imunost posredovana citotoksičnim T limfocitima (10). Veća vjerojatnost nastanka fulminantnog hepatitisa, tj. propadanja velikog broja hepatocita povezuje se s mutacijama genoma virusa, te čimbenicima poput koinfekcije virusima hepatitisa C i D (11).

Iako primarno hepatotropan, HBV može indirektno prouzročiti i ekstrahepatalne patološke pojave, a uzrok tome se nalazi u cirkulirajućim imunim kompleksima (CIC, od engl. circulating immune complex) koji nastaju kao posljedica interakcije humoralnih komponenti imunološkog odgovora zaražene osobe s antigenima HBV-a. Kompleksi se odlažu u endotel malih krvnih žila i odgovorni su za nastanak promjena na koži u obliku urtikarije ili papularnog akrodermatitisa, zatim zahvaćanje zglobova (artritis) i bubrega (glomerulonefritis) te pojave febriliteta u nekih zaraženih osoba (11).

Od trenutka ulaska virusa u tijelo do pojave prvih simptoma i znakova bolesti može proći od 30 pa do 180 dana. Češći su blagi oblici bolesti, a dominantni simptomi su umor i gubitak apetita. Još je moguća pojava mučnine, povraćanja, povišene tjelesne temperature i bolova u abdomenu. U kliničkom pregledu pacijenata najčešće se mogu susresti hepatosplenomegalija te cervikalna limfadenopatija. U slučaju da se radi o ikteričnom obliku bolesti, uočava se pojava žutog obojenja (ikterus) na koži, sluznicama i/ili sklerama, a može se dobiti i podatak o tamnijoj boji mokraće. U kliničkom pregledu je važno obratiti pozornost na mogući nalaz petehija na koži. Fulminantni hepatitis koji se javlja u otprilike 1 osobe na 1000 ikteričnih oblika bolesti može se prezentirati poremećajima svijesti i edemom mozga, krvarenjima iz gastrointestinalnog sustava, metaboličkim promjenama, hepatorenalnim sindromom, kardiopulmonalnim komplikacijama te većom sklonosti bakterijskim infekcijama (11). Kronični hepatitis B poseban je problem, jer je većinom asimptomatski ili sa simptomom poput umora koji je kao takav nespecifičan i ne pobuđuje sumnju u prvom redu na HBV infekciju. Najznačajnija zdravstvena posljedica kronične infekcije HBV-om je ciroza jetre i nastanak hepatocelularnog karcinoma koji sa sobom nose vlastitu kliničku sliku (pojava edema, ascitesa, krvarenja, gubitak tjelesne težine kao samo neki od mogućih simptoma, tj. znakova bolesti) (12).

Postavljanje dijagnoze zaraze virusom hepatitisa B i, još važnije, određivanje točne faze i razine aktivnosti infekcije može biti teže nego što djeluje na prvi pogled. U svakom slučaju, dolazak do ispravne dijagnoze odvija se postupno, a započinje osnovnim serološkim testovima vezanim za hepatitis B virus. Općenito je moguće određivanje virusnih antigena i specifičnih protutijela na antigene u serumu osobe koja je bila izložena HBV-u. Antigeni virusa koji se mogu određivati serološki su HBsAg i HBeAg. Pojava HBsAg u serumu nastupa obično od 2. do 7. tjedna nakon ulaska virusa u organizam, a njegov nestanak u većine odraslih (oko 90%) i svega

10-20% perinatalno zaražene djece nastupa nakon nekoliko tjedana od početka kliničke prezentacije infekcije. Važan period prije pojave HBsAg u detektabilnoj razini u serumu predstavlja razdoblje prvog „dijagnostičkog prozora“ u kojem ćemo dobiti lažno negativan nalaz testa na površinski antigen hepatitis B virusa (11). Pojava HBeAg nastupa obično nekoliko dana nakon pojave HBsAg, a važna je iz više razloga: viša razina HBeAg smatra se pokazateljem veće infektivnosti zaražene osobe, dugotrajnija prisutnost u serumu spada u čimbenike lošijeg prognostičkog ishoda i, na kraju, karakteristika zemalja Sredozemlja, uključujući i Hrvatsku – HBeAg-negativni kronični hepatitis, koji uzrokuje dijagnostičke poteškoće (13). Specifična protutijela na antigene virusa koja se mogu određivati su: anti-HBs, anti-HBc (ukupna i ona razreda IgM) i anti-HBe. Anti-HBs protutijela određuju se kvalitativno i kvantitativno. Budući da su jedina protutijela koja su zaštitna, njihova razina u serumu značajan je pokazatelj otpornosti osobe. Glavni način na koji ljudi danas stječu imunost prema HBV-u je cijepljenje i u većine osoba se postiže zaštitni titar anti-HBs protutijela koji obično iznosi i više od 1000 mIU/ml. Zaštitnom razinom se smatra titar iznad 10mIU/ml, a ukoliko je niži od toga ili općenito niže razine, potrebna je dodatna (booster) doza cjepiva (14). Anti-HBc protutijela određuju se kao ukupna i zasebno ona IgM razreda. Protutijela su to koja označavaju kontakt osobe s HCV-om, nisu zaštitna, a posebno su korisna u periodu drugog „dijagnostičkog prozora“, tj. u razdoblju u kojem je nastupio nestanak HBsAg, a nisu još stvorena anti-HBs protutijela - u tom periodu moguće je detektirati anti-HBc protutijela, u prvom redu IgM razreda. U dijagnostici se još koriste i anti-HBe protutijela koja također nisu protektivna, a za pravu interpretaciju ih je uvijek potrebno uspoređivati s ostalim protutijelima i antigenima.

Uz navedene serološke pretrage, danas najznačajnija i najsofisticiranija pretraga vezana uz HBV infekciju je određivanje razine HBV DNK u serumu pomoću lančane reakcije polimerazom (PCR, od engl. polymerase chain reaction). Pretraga je u detekcijskom smislu posebno korisna u oba „dijagnostička prozora“, budući da je virusnu DNK moguće detektirati prije pojave antigena i protutijela u serumu, a također i kod osoba koje su inficirane mutiranom varijantom virusa kod koje se određeni antigeni ne mogu detektirati u serumu (npr. HBeAg). Veća razina HBV DNK govori u prilog većoj infektivnosti osobe, a dugotrajnije prisustvo u serumu ukazuje na veću vjerojatnost prelaska u kronični hepatitis B. Svakako najveća važnost

mjerenja razine HBV DNK je u odlučivanju o početku terapije i praćenju njene efikasnosti (8).

Na temelju svih navedenih dijagnostičkih parametara, tj. rezultata testiranja istih, moguće je nekoliko osnovnih situacija. Kao prvi korak u testiranju osobe na hepatitis B infekciju određuju se HBsAg, anti-Hbs, anti-HBc i anti-HBc IgM razreda. Neki od najvjerojatnijih rezultata testiranja mogu biti: 1) negativan nalaz svih testova ukazuje na organizam koji nije bio u susretu s HBV-om i samim time je podložan infekciji 2) pozitivan nalaz anti-HBs protutijela označava osobu koja je cijepljena protiv hepatitisa B 3) pozitivan nalaz anti-HBs i anti-HBc protutijela upućuje na prirodno preboljenu infekciju 4) pozitivan nalaz anti-HBc, anti-HBc IgM razreda i HBsAg govori o akutnoj infekciji 5) pozitivan nalaz anti-HBc i HBsAg upućuje na kroničnu infekciju i 6) pozitivan nalaz samo anti-HBc protutijela može označavati akutnu, razriješenu ili kroničnu infekciju te mogući lažno pozitivan nalaz (5).

Pristup definiranju kroničnog hepatitisa B složeniji je i zahtjeva dodatne dijagnostičke postupke, a prema najnovijoj klasifikaciji, tj. nomenklaturi kroničnog hepatitisa B EASL-a (European Association for the Study of the Liver), u prvom redu razlikujemo kroničnu infekciju od kroničnog hepatitisa, što pojednostavljeno možemo opisati kao razliku između samog prisustva virusa u tijelu i posljedične moguće pojave bolesti i hepatalnog oštećenja, a to je rezultat varijabilnog i složenog međuodnosa virusa i imunološkog sustava domaćina (8). Ovdje je u pristupu pacijentu potrebno određivati prisutnost i količinu HBsAg, HBeAg i anti-HBe protutijela, HBV DNK, alanin aminotransferaze (ALT) te odrediti stupanj histološkog oštećenja jetre. Prirodni tijek kroničnog hepatitisa B tako možemo podijeliti u 5 faza, iako treba naglasiti da pacijente često nije moguće odmah jasno svrstati u jednu od faza, niti same faze nužno slijede jedna iza druge. Faza 1 – HBeAg-pozitivna kronična HBV infekcija – karakterizirana je prisutnošću HBsAg, visokom razinom HBV DNK i normalnim vrijednostima ALT-a. Jetra je bez ili s minimalnim histološkim promjenama, a proces ugradnje HBV genoma u genom hepatocita upućuje na vrlo rani mogući početak neoplastične pretvorbe hepatocita (8). Infektivnost osobe u ovoj fazi vrlo je visoka. Faza 2 – HBeAg-pozitivni kronični hepatitis B – razlikuje se od faze 1 po povišenim vrijednostima ALT-a te umjerenim ili izraženim histološkim promjenama u jetri (upalni infiltrat, nekroza hepatocita i ubrzana pojava fibroze). Ova faza češće nastupa kod osoba inficiranih u odrasloj dobi i u većine osoba dolazi do gubitka HBeAg i pada razine HBV DNK, a u manjeg broja ljudi ova faza prelazi u HBeAg-negativni kronični

hepatitis B gdje je supresija HBV-a kroz dulje vrijeme neuspješna (8). Faza 3 – HBeAg-negativna kronična HBV infekcija – određena je pozitivnim nalazom anti-HBe protutijela, niskom ili nedetektabilnom razinom HBV DNK te vrijednostima ALT-a u granicama normale. Patološke promjene u jetri su minimalne, a postoji vrlo mala vjerojatnost da će se razviti ciroza ili hepatocelularni karcinom, ali je moguć prelazak u kronični hepatitis B (8). Faza 4 – HBeAg-negativni kronični hepatitis B – nalazimo pozitivna anti-HBe protutijela, te umjereno visoku (ili promjenjivu) razinu HBV DNK i enzima ALT. U jetri se histološki nalaze upalne promjene, nekroza hepatocita i fibroza. Prethodno spomenut, ovaj oblik hepatitisa tipično se pojavljuje na Sredozemlju, pa tako i kod nas, a smatra se da je uzrokovan mutacijom u promotorskoj regiji gena za HBeAg HBV-a koja dovodi do smanjene ekspresije HBeAg ili izaziva takvu promjenu da se „e“ antigen ne odcijepi od proteina virusne kapside. Infekcija, tj. bolest u ovoj fazi ima malu vjerojatnost spontanog razrješavanja (8,11). Faza 5 – HbsAg-negativna faza – kao što joj i sam naziv govori, u serumu nije moguće detektirati HBsAg, a nalazimo anti-HBc protutijela uz ili bez prisutnosti anti-HBs protutijela. ALT vrijednosti su obično unutar referentnih vrijednosti, dok je HBV DNK većinom nemjerljiva, iako ne mora uvijek biti tako. Pojava ciroze i hepatocelularnog karcinoma u slučajevima kada je HBsAg uspješno eliminiran iz seruma malo je vjerojatna, no u pacijenata s već razvijenom cirozom jetre treba paziti na moguću pojavu HCC-a te su potrebne redovite godišnje ultrazvučne kontrole (8).

Kliničku sliku akutnog i kroničnog hepatitisa B mogu stvoriti i brojni drugi infektivni i neinfektivni uzroci. Razlikovanje hepatitisa B od hepatitisa uzrokovanog drugim hepatitis virusima moguće je jedino temeljem serološke dijagnostike, a slično je i s drugim virusima poput EBV ili CMV kod infektivne mononukleoze, zatim kod mogućih simptoma hepatitisa uzrokovanog virusom morbila, VZV-om, HSV-om i sl. Leptospira, Coxiella burnetii, streptokoki (npr. kod streptokokne pneumonije), Toxoplasma gondii, samo su neki od mogućih mikrobioloških uzročnika koji dolaze u obzir u diferencijalno dijagnostičkom promišljanju kod simptoma i znakova hepatitisa. Lijekovi koje osoba uzima, neovisno o duljini primjene, mogu uzrokovati klinički manifestno oštećenje jetre i tu možemo nabrojati skupine analgetika, anestetika, antibiotika, antiaritmika, psihofarmaka i mnoge druge, stoga je od iznimne važnosti kod uzimanja anamneze saznati koje sve lijekove osoba koristi. Veoma raširena zloupotreba alkohola u prekomjernim količinama može dovesti do nastanka akutnog alkoholnog hepatitisa koji se prezentira febrilitetom, ikterusom i bolovima pod desnim

rebrenim lukom. U moguću etiologiju hepatitisa spadaju još i sistemske stanja poput Wilsonove bolesti, hemokromatoze, manjka alfa-1 antitripsina te autoimuni hepatitis (11).

Liječenje akutnog hepatitisa B uglavnom se temelji na općim mjerama, a specifično liječenje, poput postekspozicijske imunoprofilakse može umanjiti simptome i znakove bolesti. Od mjera se redovito savjetuje mirovanje, za koje nema čvrstih znanstvenih dokaza da bitno utječe na sam tijek bolesti, ali se povezuje s manjim kontaktom zaražene osobe s drugim ljudima, pa je korisno u smanjenju vjerojatnosti prijenosa infekcije. Prehrana se treba bazirati na ugljikohidratima, a udio masti u prehrani mora biti maksimalno reduciran. U težim, fulminantnim oblicima hepatitisa javlja se potreba za intenzivnim liječenjem, zbog pojave stanja poput hipoglikemije, hipovolemije, edema mozga i drugih životno ugrožavajućih stanja (11). Kronični hepatitis zahtjeva složenije mjere liječenja i praćenja zaraženih. U odluci o započinjanju liječenja važno je odrediti razinu HBV DNK u serumu, razinu ALT-a i stupanj promjena u jetri (količina upalnog infiltrata, stupanj nekroze i stupanj fibroze). Općenito i pojednostavljeno možemo reći da liječenje treba započeti kod osoba s HBeAg-pozitivnim ili negativnim kroničnim hepatitisom B u kojih je razina HBV DNK >2 000 IU/ml, ALT iznad gornje granice referentnog intervala i/ili postojanje nalaza histološke slike jetre s najmanje umjerenom upalom, nekrozom ili fibrozom parenhima (8). Liječiti treba i osobe s dijagnosticiranom cirozom jetre, zatim one s izmjerenom HBV DNK >20 000 IU/ml i/ili ALT-om višim od dvostruke vrijednosti gornje granice referentnog intervala. U obzir dolazi i liječenje pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom hepatocelularnog karcinoma ili ciroze jetre (8).

U liječenju su danas dostupni nukleozidni i nukleotidni analozi, od kojih se preporučuju oni s malom vjerojatnošću pojave rezistencije HBV-a na terapiju, a to su: entekavir, tenofovir (tenofovir disoproxil fumarate – TDF i tenofovir alafenamide – TAF) i druga mogućnost terapije - pegilirani interferon alfa (8).

Najpoželjnija mjera, kao i kod većine infekcija, je prevencija zaraze, tj. sprječavanje kontakta s uzročnikom, te specifičnija mjera, u ovom slučaju cijepljenje, kako bi se onemogućio razvoj bolesti kada do kontakta s uzročnikom ipak dođe. Opće mjere podrazumijevaju nošenje zaštitnih pomagala, npr. rukavice, maske i naočale. Na taj način se sprječava doticaj infektivne tjelesne tekućine s kožom i sluznicama nezaražene osobe, a to je posebno važno kada postoji trauma ili samo

mikrotrauma na navedenim fizičkim barijerama, dok u slučaju sluznice nosa i površine oka nije nužno postojanje oštećenja uopće (12).

Važna mjera u sprječavanju širenja infekcije HBV-om je obavezno testiranje trudnica i donora krvi. Novorođenčadi zaraženih trudnica se po rođenju odmah daje cjepivo te hepatitis B imunoglobulin (HBIG) kako bi ih se zaštitilo od infekcije, obzirom na činjenicu da je stopa razvoja kroničnog hepatitisa B u djece i do 90% (12).

Cijepljenje protiv hepatitisa B se u Hrvatskoj provodi u dojenčadi s tri doze u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci (kombinirano cjepivo 6 u 1 - DTaP-IPV-Hib-hepB), a ukoliko se u drugoj godini za docjepljivanje koristi isto cjepivo, dobiti će i četvrtu dozu cjepiva. U prvom razredu osnovne škole vrši se provjera cjepnog statusa. U svih ostalih nezaštićenih osoba cijepljenje se provodi s tri doze po shemi 0, 1 i 6 mjeseci. Ukoliko se radi o nezaštićenoj osobi koja je bila izložena riziku od zaraze hepatitis B virusom, provodi se postekspozicijska profilaksa po shemi 0, 1 i 2 mjeseci uz dodatnu dozu nakon 6 ili 12 mjeseci (15).

1.2 Hepatitis C virus

Virusni hepatitis uzrokovan članom porodice Flaviviridae, hepatitis C virusom (HCV), globalni je zdravstveni problem čiji podmukli, u većine ljudi asimptomatski tijek stvara probleme u otkrivanju, a samim time i kontroli širenja zaraze, a čije su posljedice na ljudske živote u kvantitativnom i kvalitativnom smislu ozbiljne. Najveći značaj kod ove infekcije ima činjenica da stopa kroniciteta seže i do razine od približno 75% svih zaraženih osoba, a još važnije da se u 20-30% osoba s kroničnom infekcijom javlja progresija do ciroze jetre i moguće posljedične pojave hepatocelularnog karcinoma (HCC) (16). Prema podacima koje posjeduje Hrvatski zavod za javno zdravstvo, u svijetu od kroničnog hepatitisa C boluje 71 milijun ljudi, dok je u Hrvatskoj, koja se smatra zemljom s niskom stopom hepatitisa C, oko 40 000 zaraženih (17). Kada ove apsolutne brojeve povežemo s prethodno spomenutim postocima, dolazimo do velikog broja ljudi čija je kvaliteta života, ali i vjerojatnost preživljenja izrazito narušena.

HCV je RNK virus koji se na temelju svog genotipa klasificira u skupine od 1-6, od koji su podtipovi 1a i 1b najrašireniji u svijetu, tip 2 na Mediteranu i tip 3 među intravenskim korisnicima droga (17). Zajedničko obilježje RNK virusa, kao npr. HIV-a,

je visoka vjerojatnost pojava mutacija, a to predstavlja problem u borbi protiv infekcije, što od strane samog imunosnog sustava, a što u smislu primjene efikasnog antivirusnog liječenja ili razvoja cjepiva (18).

Prvenstveni put prijenosa virusnog hepatitisa C je krvlju, točnije parenteralnim načinom. Intravenska primjena droga glavni je rizični čimbenik za taj način akviriranja infekcije. U prošlosti je od velikog značaja bio prijenos transfuzijom krvi i krvnih produkata i posebno se ta pojava opisivala kao posttransfuzijski hepatitis C (PTH-C) (18). I danas je taj način prijenosa moguć, ali je sveden na minimalnu razinu redovitim testiranjem uzoraka donirane krvi. Ostali, rjeđi načini transmisije su hemodijalizom, spolnim putem i vertikalni prijenos s majke na dijete.

Nakon ulaska ovog hepatotropnog virusa u tijelo, akutna klinička prezentacija infekcije započinje kroz 4 do 6 tjedana, iako je moguć raspon inkubacije i od 2 do 26 tjedana. Vodeći simptom je umor sa smanjenim apetitom i obično potraje par dana, a to je glavna karakteristika najčešćeg, anikteričnog, blagog oblika bolesti. Od ostalih simptoma koji mogu govoriti u prilog hepatitisu su mučnina, povraćanje, težina i mukla bol u epigastriju, povišena tjelesna temperatura, osipi i artralgie (18). Ikterični oblici akutne bolesti, posebno oni sa znakovima krvarenja, rijetki su. Akutna faza bolesti u 50-90% zaraženih prelazi u kroničnu, u kojoj se umor nastavlja kao najkonstantniji simptom, može biti različita intenziteta, a kod nekih ne mora uopće biti izražen. Kronična infekcija uz sve popratne upalne i destruktivne promjene u jetri u prosječno 20-30% bolesnika kroz nekoliko desetljeća dovodi do nastanka ciroze jetre (19). Ciroza jetre također predstavlja problem u kliničkoj praksi, budući da većinu vremena u kojem se odvija propadanje hepatocita i fibroza jetre nema izraženijih simptoma. Kada konačno propadne veći dio jetrenog tkiva ili dođe do pojave jače portalne hipertenzije nastat će i klinička prezentacija ovog teškog stanja u vidu pojave encefalopatije, hematemeze, melene te ikterusa. Globalna insuficijencija jetre, za koju je jedina moguća terapija transplantacija jetre, uzrokuje smrt u mnogih bolesnika. Jednako važan problem u osoba s kroničnim hepatitisom C, posebno uz razvijenu cirozu jetre, predstavlja i mogućnost pojave hepatocelularnog karcinoma (HCC), a rizik u takvih osoba iznosi i do velikih 10%. Ključna stavka u praćenju takvih pacijenata jest redovita godišnja ultrazvučna kontrola jetre te određivanje razine serumskog alfa-fetoproteina (AFP) (20). Uz patologiju jetre, infekcija hepatitis C virusom povezana je i s određenim sistemskim bolestima, pa se tako može javiti

esencijalna miješana kriglobulinemija kao najčešća ekstrahepatalna pojava (kod 30-50% kronično inficiranih), zatim glomerulonefritis, neuropatije i izrazito rijetka porphyria cutanea tarda (18). Vjerojatnost nastanka kronične infekcije hepatitis C virusom može ovisiti o nekoliko čimbenika, među kojima se navode količina i način ulaska virusa u organizam, te imunokompetentnost i genetske karakteristike organizma. Prognostički gledano, ženski spol i mlađa dob su dvije povoljnije kategorije kada je u pitanju HCV infekcija (estradiol i estrogen se navode kao protektivni čimbenici) (21).

U postavljanju dijagnoze i određivanju faze, tj. aktivnosti HCV infekcije najvažnija je kombinacija nalaza IgG anti-HCV-protutijela te virusne RNK. Prvi korak je provedba serološke pretrage za dokazivanje prisutnosti anti-HCV-protutijela. Kao i kod svih drugih utvrđivanja protutijela, treba imati na umu da je imunološkom sustavu potrebno određeno vrijeme za produkciju specifičnih protutijela, a u ovom slučaju protutijela prema proteinu jezgre hepatitis C virusa. Anti-HCV-protutijela mogu se detektirati u serumu 7-8 tjedana nakon ulaska virusa u organizam, što znači da do tog trenutka imamo „dijagnostički prozor“ u kojem zaraza virusom postoji, ali se serološkim testom ne može verificirati. U ovakvim slučajevima dobro uzeta anamneza može biti korisna i možemo ponoviti testiranje kada prođe određeno vrijeme od suspektog, za stjecanje infekcije rizičnog događaja. U slučaju negativnog nalaza anti-HCV-protutijela možemo reći kako osoba nije bila u kontaktu s HCV-om ili sumnjati na tek nedavnu izloženost virusu. Pozitivan nalaz protutijela može značiti aktivnu infekciju, preboljenu infekciju i lažno pozitivan rezultat. Za daljnje razlučivanje o kakvoj se infekciji radi, potrebno je dokazati prisutnost, tj. odsutnost virusne RNK pomoću PCR metode. Pozitivan nalaz HCV RNK dokazuje aktivni hepatitis C. U slučaju negativnog RNK nalaza, za dokaz preboljene infekcije potrebno je ponoviti pretragu još barem dva puta u godini dana. Treba imati na umu da negativan nalaz HCV RNK možemo naći i u aktivnoj HCV infekciji kod pacijenata koji imaju prijelaznu nisku viremiju (engl. „transient low viremia“) u slučaju epizodne virusne replikacije (22). Tri negativna HCV RNK nalaza u anti-HCV pozitivne osobe smatramo preboljenom infekcijom (18,23). Prednost PCR testa je u mogućnosti otkrivanja infekcije u serološkom dijagnostičkom prozoru, ali i u pacijenata s poremećajima imunosti te u djece anti-HCV-pozitivnih majki kako bi se mogao razlikovati samo pasivan prijenos protutijela od vertikalnog prijenosa infekcije (MTCT).

Određivanje genotipa virusa uz mjerenje razine virusne RNK važno je u odabiru najprimjerenije antivirusne terapije i praćenje odgovora na liječenje.

Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze brojne infekcije i mnoštvo neinfektivnih stanja. Razlikovanje hepatitisa A, B, D i E moguće je samo pomoću serološke dijagnostike. Infektivna mononukleoza uzrokovana CMV ili EBV, zatim sustavna HSV infekcija, virus morbila, VZV, enterovirusi, legionela, leptospira, treponema i mnogi drugi mogu stvarati simptome kakvi se vide kod hepatitisa C, a pravilno razlučivanje u nedostatku specifičnijih simptoma opet je moguće samo na temelju seroloških i bakterioloških pretraga. Akutni hepatitis također može biti posljedica trovanja gljivama, prekomjerne/dugotrajne konzumacije alkohola ili korištenja lijekova, a tada je dobro uzeta anamneza od iznimne koristi. Kronični hepatitis jednako može biti problematičan u identificiranju točnog uzroka, a u razmišljanje o etiologiji kronične bolesti svakako treba uključiti i autoimune uzroke uz određivanje određenih markera autoimunih patoloških zbivanja (npr. ANA, AMA, ASMA, anti-LKM protutijela) (24). Postavljanje ispravne dijagnoze i primjena adekvatne terapije iznimno je važna, jer npr. imunosupresivna terapija koja se koristi kod autoimunih hepatitisa može dovesti do pogoršanja kliničke slike hepatitisa C (18).

Liječenje hepatitisa C zahtjevan je postupak s varijabilnim uspjehom, posebno u aspektu kontrole kronične infekcije kod koje se treba uspostaviti zadovoljavajući odgovor na terapiju kroz mnogo godina i desetljeća kako bi se smanjile komplikacije bolesti, a najznačajnije zatajenje jetrene funkcije uz cirozu te hepatocelularni karcinom. Odluka o početku liječenja najviše ovisi o izmjerenoj razini jetrenih enzima, gdje je nalaz povišenih aminotransferaza indikacija za primjenu terapije, te rezultat pregleda bioptata jetre u kojem postoji aktivna upala uz napredujuću fibrozu (25). Prije početka terapije nužno je odrediti inicijalnu razinu HCV RNK i genotip HCV-a. Općenito pravilo za genotipove 2, 3 i 5 nalaže najmanje 6 mjeseci primjene terapije, dok se infekcija tipovima 1 i 4 tretira najmanje godinu dana (18). Kombinirana terapija pegiliranim interferonom i ribavirinom, uz primjenu novijih lijekova – inhibitora virusne proteaze – boceprevira i telaprevira predstavlja najuspješniji oblik liječenja (26). Dobar terapijski odgovor postiže se u rasponu od 40-70% inficiranih osoba, a uz dodatak inhibitora proteaze uspješnost obično bude iznad 60%. Manja vjerojatnost povoljnog odgovora vezana je uz višu početnu vrijednost viremije, stariju životnu dob, muški spol, dulje trajanje infekcije te koinfekciju virusom humane imunodeficiencije.

Pri propisivanju navedene terapije treba biti posebno oprezan i ne preporuča se liječiti teške psihijatrijske bolesnike, alkoholičare i narkomane, jer uz brojne nuspojave poput depresije koštane srži (prvenstveno bijele loze i trombocita), povećane sklonosti infekcijama i sepsi, treba istaknuti mogućnost pojave suicidalnog ponašanja (27).

Prognoza HCV infekcije i utjecaj na kvalitetu života može se različito tumačiti i varira od osobe do osobe. Smatra se kako dio osoba u prvom kontaktu s virusom razvije protektivni T-stanični imunosni odgovor bez stvaranja anti-HCV-protutijela. Dio osoba nakon primoinfekcije dulje vremensko razdoblje može biti bez izraženije aktivnosti virusa i posljedičnog oštećenja, a značajnija reaktivacija virusa može i ne mora nastupiti. Kronična infekcija može biti sporije ili brže progresivna, tako da bolest može trajati i desetljećima bez težeg oštećenja zdravlja, a umor kao najčešći simptom može biti važan faktor koji određuje kvalitetu života. Kad konačno nastupi jetrena insuficijencija, zadnja linija terapije je transplantacija jetre (27).

Obzirom na nedostatak terapije koja bi u potpunosti eliminirala HCV iz tijela i nepostojanje efikasnog cjepiva, ključ borbe protiv virusnog hepatitisa C je prevencija infekcije izbjegavanjem rizičnog ponašanja i pridržavanjem svih standardnih mjera zaštite u radu u zdravstvenim i drugim ustanovama. Od specifičnih zaštitnih mjera značajna je primjena anti-HCV hiperimunog globulina koja pruža protekciju od infekcije i do nekoliko mjeseci, a indicirana je za primjenu kod neinficiranih osoba na hemodijalizi, nezaraženih spolnih partnera osoba s HCV infekcijom te osoba zaraženih virusnim hepatitisom C kojima je transplantirana jetra kako bi se sam transplantat zaštitio od infekcije što je dulje moguće (27).

1.3 HIV

Infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV, od engl. human immunodeficiency virus) kronična je zarazna bolest koja u neliječenih osoba, u različitom vremenskom razdoblju, u konačnici dovodi do potpunog uništenja imunosnog sustava i smrti, u fazi bolesti koju nazivamo sindromom stečene imunodeficijencije (AIDS, od engl. acquired immunodeficiency syndrome). Smrt

nastupa kao posljedica različitih oportunističkih infekcija, tumorskih procesa i drugih bolesti koje se susreću u osoba u stanju imunodeficijencije.

O kontinuiranom značaju HIV infekcije govore i najnoviji podaci Svjetske zdravstvene organizacije prema kojima je do danas u svijetu od HIV-a umrlo više od 35 milijuna ljudi, a samo u 2016. godini njih milijun. Broj zaraženih u svijetu se procjenjuje na 36.7 milijuna ljudi krajem 2016. godine, a od toga broj novozaraženih u 2016. godini iznosi 1.8 milijuna (28).

Virus humane imunodeficijencije pripada skupini retrovirusa iz potporodice lentivirusa, a pojavljuje se u dva tipa: HIV-1 i HIV-2, od kojih je HIV-1 odgovoran za pandemiju. Genetski materijal mu sačinjavaju dvije jednolančane molekule RNK koje se uz pomoć enzima reverzne transkriptaze (RT) „prevode“ u DNK, a u domaćinu se uz pomoć virusnog enzima integraze ugrađuju u kromosomsku staničnu DNK. Virusni geni kodiraju strukturne (gag, pol, env), regulacijske (tat, rev) i proteine još nedovoljno razjašnjene funkcije (vpu, vpr, vif, nef). Virusna čestica sastoji se od nukleoproteinske jezgre ovijene dvostrukom lipidnom ovojnicom na kojoj se nalaze površinski (gp120) i transmembranski (gp24) proteini (29). Nakon ulaska u tijelo osobe, HIV svoj ciklus započinje interakcijom s CD4 receptorom na stanicama domaćina (u prvom redu limfociti T koji se pretežno mogu naći u limfnim čvorovima), za što je ključan njegov protein gp120, a kasnije i gp41. Stapanjem ovojnice virusa i membrane stanice domaćina ostvaruje se ulazak nukleokapside u citoplazmu, nakon čega uz pomoć reverzne transkriptaze i integraze virus ugrađuje svoju DNK u kromosomsku staničnu DNK. Procesom transkripcije i translacije u stanici domaćina započinje formiranje novih, još nezrelih virusnih čestica, koje će izlaskom kroz membranu stanice domaćina dobiti svoju lipidnu ovojnicu te djelovanjem virusnog enzima proteaze (koji novostvorene virusne poliproteinske komplekse cijepa na zrele proteinske komponente) maturirati u nove zarazne virusne čestice (29).

Dijagnoza infekcije HIV-om predstavlja ključan, a ujedno i problematičan korak, s obzirom na to da kontakt ljudi, tj. zaraza ovim virusom prolazi ili asimptomatski ili, češće, s nespecifičnim simptomima i znakovima bolesti zbog kojih većina pacijenata i liječnika ne posumnja na mogućnost zaraze. Sam dijagnostički postupak danas može započeti „brzim testovima“ koji otkrivaju protutijela prema HIV-u iz oralne tekućine, a njihova visoka osjetljivost i specifičnost uz relativno nizak trošak predstavlja idealan

prvi korak u otkrivanju HIV infekcije (30). Važno je znati kako se protutijela prema HIV-u u tijelu prvi put pojavljuju u rasponu od 3 do 12 tjedana nakon kontakta s virusom, što je značajno zbog „dijagnostičkog prozora“ u kojemu testiranje može dati lažno negativne rezultate, jer još uvijek nije došlo do stvaranja detektabilne razine protutijela, iako je osoba došla u kontakt s HIV-om (29,31). U dijagnostici infekcije u zdravstvenim ustanovama najčešće se protutijela dokazuju imunoenzimskim testom (ELISA od engl. enzyme linked immunosorbent assay). Obzirom na mogućnost lažno pozitivnog rezultata, svaki pozitivan imunoenzimski test treba biti potvrđen Western blot procedurom koja otkriva imunosni odgovor prema specifičnim virusnim proteinima – p24, gp 41 i gp 120/160 – gdje se kao pozitivan interpretira nalaz odgovora na najmanje 2 od navedenih proteina (29).

Najmodernija, najsloženija i vrlo značajna procedura u detekciji, praćenju liječenja i prognozi HIV infekcije jest određivanje količine virusne RNK u plazmi pomoću lančane reakcije polimeraze (PCR, od engl. polymerase chain reaction). Sofisticirana metoda poput ove ima i učinka na smanjenje „dijagnostičkog prozora“, budući da omogućuje otkrivanje virusnih nukleinskih kiselina već u periodu od 7 do 28 dana nakon infekcije, što je izuzetno korisno u dijagnostici akutne, ali i npr. perinatalne infekcije (31).

Za djelovanje na širenje HIV infekcije, tj. njeno sprečavanje, najvažnije je poznavanje putova prijenosa virusa, koje je kod nas dominantno spolnim putem (nezaštićeni spolni odnos), a još su mogući prienos krvlju (posebno korisnici droga – PWID, od engl. people who inject drugs) i tijekom trudnoće i poroda s majke na dijete (MTCT, od engl. mother-to-child transmission). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za razdoblje od 1985.-2016. za ukupno 1 433 zabilježena slučaja HIV infekcije u Hrvatskoj, njih 89% zarazilo se nezaštićenim spolnim odnosom (32).

Prirodni tijek od trenutka zaraze HIV-om do potpuno razvijene bolesti, tj. AIDS-a varira u vremenskoj i kliničkoj prezentaciji. Govorimo o prosječnim vremenskim intervalima, za koje možemo reći kako od trenutka zaraze do ozbiljnog narušavanja funkcije imunološkog sustava prolazi od 8 do 10 godina u većine pacijenata. U 10-20% zaraženih razvoj AIDS-a može nastupiti i unutar 5 godina i tada govorimo o „brzim progresorima“. Kao suprotnost brzog progresiji bolesti, u 5-15% zaraženih do razvoja AIDS-a ne dođe niti nakon 15 godina trajanja infekcije, a rijetkih 1%

zaraženih nema nikakvu progresiju bolesti (33). Progresija bolesti, među ostalim, ovisi o broju CD4+ limfocita T, kao i ustaljenoj razini viremije koja prevladava većinu vremena kod određenog pacijenta. Faza koja prethodi potpuno razvijenom sindromu stečene imunodeficijencije jest kompleks povezan s AIDS-om (ARC, od engl. AIDS-related complex). ARC je karakteriziran porastom tjelesne temperature, noćnim znojenjem, dijarejom, gubitkom tjelesne mase te blažim oportunističkim infekcijama, poput kandidijaze usne šupljine, oralne vlasaste leukoplakije, herpes zostera, rekurentnog herpes simpleksa i seboroičnog dermatitisa. Pojava ARC-a obično označava prelazak u AIDS fazu bolesti unutar 2 godine u prosjeku (34).

Američki Centar za kontrolu bolesti (CDC, od engl. Centers for Disease Control and Prevention) uzima dva ključna čimbenika na temelju kojih se u epidemiološkom i kliničkom smislu klasificira pacijente zaražene HIV-om. Prvi čimbenik jest razina CD4+ limfocita T. Normalna razina ovih limfocita u krvi zdravih ljudi je u rasponu od 800-1100/ μ l (29). CDC određuje tri kategorije prema broju limfocita (izraženo kao broj stanica u μ l krvi): 1) 500 ili više 2) od 200 do 499 i 3) manje od 200. Drugi način izražavanja ovog čimbenika je pomoću udjela T limfocita CD4+ u ukupnom broju limfocita izraženog postotkom, tako da imamo kategoriju iznad 29%, od 14-28% i manje od 14%. Taj način izražavanja je preporučen samo u slučajevima kada nam točan broj CD4+ limfocita nije poznat, a imamo podatak o postotku (35). Prema ovom čimbeniku, CDC definira AIDS kao stanje s nalazom broja limfocita CD4+ manjim od 200/ μ l ili manje od 14%. Drugi čimbenik čine kliničke kategorije infekcije HIV-om, a one su kategorija A, B i C, od kojih odmah valja istaknuti kategoriju C koja uključuje bolesti koje se smatraju indikatorskima za AIDS stadij infekcije HIV-om (33,36). Kategorija A značajna je, jer uključuje asimptomatsku infekciju HIV-om, koja, kao što joj i samo ime govori ne daje simptome i znakove bolesti na temelju kojih bi se posumnjalo na HIV infekciju, zatim akutnu (primarnu) infekciju HIV-om (akutni retrovirusni sindrom) koja se prezentira općim infektivnim simptomima i znakovima koji obično ne pobude sumnju na zarazu HIV-om, te perzistentnu generaliziranu limfadenopatiju (PGL). Prilikom prvog kliničkog pregleda i učinjenih laboratorijskih pretraga, pacijent na temelju broja CD4+ limfocita T i prisutnosti/odsutnosti stanja iz spomenutih kliničkih kategorija bude klasificiran u određenu kategoriju. Reklasifikacija je moguća isključivo u slučaju pojave pada broja limfocita ili pojave bolesti koja pacijenta svrstava u lošiju kliničku kategoriju (npr. iz B2 - broj limfocita

između 200 i 499 i bolest iz kategorije B – u kategoriju C2 – isti raspon limfocita, ali pojava bolesti iz kategorije C), dok u slučaju poboljšanja nalaza nema reklasifikacije u bolju kategoriju (33).

Nakon ulaska HIV-a u organizam izravno u krv (npr. kontaminiranom iglom, traumatskim spolnim odnosom ili u krv fetusa za vrijeme trudnoće u HIV pozitivne majke) ili lokalno (npr. sluznica rektuma ili vagine) u razdoblju od 3 do 6 tjedana započeti će pojava simptoma akutne infekcije, tj. akutnog retrovirusnog sindroma, koji nastaje kao posljedica primarne viremije (intenzivno umnažanje virusa i njegova diseminacija po tijelu). Korištenje PCR metode u ovoj fazi otkriva 10^5 do 10^6 kopija virusne RNK po ml plazme (37). Simptomatologija ove faze može varirati od blage i kratkotrajne, pa do izraženijeg oblika bolesti u trajanju od 2 do 3 tjedna uz visoku tjelesnu temperaturu, opće loše osjećanje, mialgiju, artralgiu, osip, itd. Često se ovakvo stanje može usporediti i zamijeniti sa simptomima influence (28). Od stanja koja se ozbiljnije shvate i detaljnije obrade je pojava simptoma meningitisa, koji u slučaju HIV-a kao uzročnika bude aseptični i blaže kliničke slike od npr. bakterijskog meningitisa (33). U asimptomatskoj infekciji pacijent nema subjektivnih tegoba, a u kliničkom pregledu se može utvrditi generalizirana limfadenopatija. Standardna laboratorijska dijagnostika u ovoj fazi bolesti može otkriti anemiju, neutropeniju i katkad izraženiju trombocitopeniju. Izraženija trombocitopenija, posebno u mlađih osoba, svakako u svojoj diferencijalnoj dijagnostici treba uključivati i mogućnost HIV infekcije. Moguć je i porast razine jetrenih enzima, a zbog zajedničkih putova prijenosa virusnih hepatitisa B, C i HIV-a treba uključiti i moguću reaktivaciju kroničnog hepatitisa (33). U simptomatskoj infekciji uz već opisane simptome i znakove od prognostičkog značaja može biti regresija generalizirane limfadenopatije, u smislu da može upozoravati na veću vjerojatnost progresije bolesti. Također, uočavanje lokalizirane limfadenopatije treba pobuditi sumnju na mogućnost pojave ne-Hodgkinova limfoma ili tuberkulozu. U tijeku infekcije, broj limfocita kontinuirano pada i dolaskom na razinu ispod $200/\mu\text{l}$ značajno raste vjerojatnost pojave bolesti iz kliničke C kategorije prema CDC-u (33).

Uznapredovala faza infekcije, tj. približavanje vrijednosti CD4^+ limfocita od $50/\mu\text{l}$ omogućava pojavu oportunističkih infekcija, progresiju i trajno prisutne opće simptome, nastanak neoplazmi, pojavu neuroloških i kognitivnih smetnji i općenito propadanje organizma. Među najčešće oportune uzročnike i infekcije ubraja se

kandida, kriptosporidioza, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, tuberkuloza, *Pneumocystis jirovecii* pneumonija, toksoplazmoza i kriptokokoza (najznačajnije u središnjem živčanom sustavu) (33,34).

Kasna faza infekcije u kojoj je sposobnost imunološkog sustava zaražene osobe za obranu od mikroorganizama i kontrolu i eliminaciju abnormalnih, neoplastičnih stanica u tijelu gotovo nepostojeća, pri razinama CD4⁺ limfocita manjima od 50/μl, nastupaju infekcije atipičnim bakterijama, određenim virusnim uzročnicima poput citomegalovirusa (CMV) koji dovodi do pojave retinitisa, zatim primarni limfom mozga, Kaposijev sarkom, sve izraženiji simptomi i znakovi demencije, itd (33).

Nakon postavljene dijagnoze HIV infekcije i utvrđivanja zdravstvenog stanja osobe, redovito praćenje je od iznimne važnosti i bez toga zasigurno nema uspješnog liječenja. Pružanjem kontinuirane zdravstvene skrbi ostvaruje se mnoštvo pozitivnih učinaka. U prvom redu stvara se veliki „prostor“ za utjecanje na suradljivost pacijenata u njihovom liječenju, što rezultira najvažnijim učinkom, a to je usporenje progresije bolesti i očuvanje i/ili vraćanje efikasnosti imunološkog sustava. Jednako tako važno je i prepoznavanje i liječenje svih mogućih komplikacija vezanih uz infekciju virusom humane imunodeficijencije, poput oportunističkih infekcija, tumora, ali i nuspojava koje se mogu javiti uz primjenu antiretrovirusnih lijekova. Uz osnovnu kliničku i laboratorijsku evaluaciju na samom početku, potrebno je provesti i testiranje na tuberkulozu (RTG pluća i PPD), serološke testove na sifilis, toksoplazmozu, te virusne hepatitis B i C. Od preporuka za cijepljenje treba istaknuti mogućnost zaštite od pneumokoka, godišnje cijepljenje protiv gripe, zatim cjepivo protiv *H. influenzae*, humanog papilomavirusa (HPV) i hepatitisa B. Ženama zaraženim HIV-om važno je naglasiti veliki značaj redovitih ginekoloških pregleda uz obavezno uključen Papa test, budući da u tih žena postoji povećan rizik razvoja karcinoma cerviksa uterusa (33,34).

U sklopu ovog rada, od bolesti pojedinih organskih sustava vezanih uz zarazu virusom humane imunodeficijencije želim istaknuti virusne hepatitis B i C. Prvenstveni značaj ovih bolesti proizlazi iz već spomenute činjenice zajedničkog puta prijenosa, a uz dugotrajno preživljenje HIV-om zaraženih osoba, ograničavajući faktor kvalitete i duljine života svakako mogu biti posljedice jetrene bolesti uzrokovane HBV-om i HCV-om. Prema istraživanjima, koinfekcija

HBV-om nema značajnog utjecaja na brzinu pada razine CD4+ limfocita T, te se isto tako nije pokazalo ubrzanje progresije infekcije HIV-om prema AIDS fazi bolesti. Međutim, koinfekcija HBV-om i HIV-om ima značajnog utjecaja na ukupno preživljavanje pacijenata, što se prvenstveno može povezati s posljedicama virusnog hepatitisa (zatajenje jetre kao ključni faktor) (39). Koinfekcija HCV-om i HIV-om, kao i u slučaju s HBV-om, prema istraživanjima nema utjecaja na brzinu progresije infekcije HIV-om prema AIDS fazi bolesti, ali takva pojava nije „obostrana“. Rezultati istraživanja pokazuju velik utjecaj HIV infekcije na tijek infekcije hepatitis C virusom. U usporedbi s osobama koje su zaražene samo HCV-om, oni koinficirani HIV-om imaju 10 puta veće izmjerene razine HCV RNK u plazmi, tj. znatno izraženiju viremiju. Posljedično tome nastupa i brži razvoj ciroze jetre, te zatajenje jetrene funkcije općenito uz gotovo 21 puta veći rizik nego kod osoba s izoliranom HCV infekcijom (40,41).

Antiretrovirusno liječenje (ART, od engl. Antiretroviral Therapy) najbolje je opisano pojmom vrlo djelotvornog antiretrovirusnog liječenja (HAART, od engl. highly active antiretroviral treatment) što podrazumijeva najveću i najdulju moguću supresiju replikacije virusa, a u smislu praćenja i kontrole pacijenata to znači nalaz razine virusne RNK u plazmi koji opisujemo nedetektabilnim, tj. govorimo o nemjerljivoj viremiji (<50 kopija HIV RNK/ml plazme). Ključ u postizanju tog učinka je odabir najbolje kombinacije lijekova za određenog pacijenta i, jednako tako važno, suradljivost pacijenta u redovitom uzimanju terapije po preporučenom režimu. Izostanak suradnje i pridržavanja uzimanja propisane terapije dovodi do varijacije i smanjenja koncentracije antiretrovirusnih lijekova u krvi, što omogućuje nastavak replikacije virusa i povećava vjerojatnost pojave rezistencije HIV-a na lijekove, a to predstavlja veliki problem za uspješno liječenje, tj. kontrolu progresije infekcije.

Lijekovi koji se koriste u terapiji HIV infekcije dijele se u 6 skupina, a zajedničko obilježje im je interferiranje, tj. blokiranje određene faze životnog ciklusa HIV-a. Postoje nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTIs, od engl. nucleoside reverse transcriptase inhibitors), ne-nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTIs, od engl. non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors), inhibitori proteaze (PIs, od engl. protease inhibitors), inhibitori fuzije i ulaska u stanicu, pojačivači farmakokinetike (CYP3A inhibitori) i inhibitori integraze (INSTIs, od engl. integrase strand transfer inhibitors), a još postoji i nukleotidni analog inhibitor reverzne

transkriptaze (tenofovir) (42,43,44). Danas se kao zlatni standard terapije HIV infekcije smatra primjena najmanje 3, a često i 4 lijekova iz različitih skupina. Prednost ovakvog pristupa je efikasnije liječenje, smanjenje vjerojatnosti pojave rezistencije virusa na neki lijek i, faktor koji ima velikog utjecaja na kvalitetu života te nastavak suradljivosti i uspješnost liječenja, manja vjerojatnost nastanka nuspojava - postoji mogućnosti davanja nižih doza lijekova koji zbog različitog mehanizma djelovanja imaju i različite nuspojave koje su manje vjerojatne pri nižim dozama lijeka, a opet, imaju zajednički cilj – supresija replikacije virusa.

Redovite kliničke i laboratorijske kontrole pomažu u ranom otkrivanju nuspojava liječenja. Anemija, pankreatitis, hepatitis, lipodistrofija i metabolički poremećaji neki su od značajnijih neželjenih pojava primjene ART-a. Lipodistrofija kod pacijenata može imati izražen psihološki učinak, budući da se javljaju promjene poput upalih obraza, tankih ruku i nogu, nakupljanja masnog tkiva u području abdomena ili na stražnjoj strani vrata (44). Hiperglikemija i hiperlipidemija u očekivanom dugom životnom vijeku HIV-om inficiranih liječenih pacijenata igraju veliku ulogu, budući da ovi elementi metaboličkog sindroma imaju znatan utjecaj na povećanje rizika od kardiovaskularnih bolesti i incidenata. Redovito praćenje laboratorijskih parametara, a ponekad i promjena ART režima važne su stavke u očuvanju kvalitete života pacijenata.

U sklopu terapijskog odgovora može nastati zanimljiva i paradoksalna pojava koja se naziva imunorekonstruktivni sindrom. Supresijom virusne replikacije i omogućavanjem početka oporavka imunološkog sustava osobe mogu započeti imunosne reakcije na latentne uzročnike i njihove antigene prisutne u tijelu. Tako kroz prvih par mjeseci provođenja ART-a može nastati pogoršanje hepatitisa uzrokovano HBV ili HCV virusom (što je u skladu s teorijom da npr. HBV nije direktno citopatogen virus, već da destrukciju hepatocita izaziva stanični imunosni odgovor na antigene koje HBV izražava na površini jetrenih stanica), zatim pojava tuberkuloze, infekcije kože i kožni ulkusi uzrokovani herpes zoster, tj. herpes simpleks virusom, itd (41,44).

HIV infekcija danas predstavlja kroničnu infekciju za koju možemo reći da se dobro suprimira u većine osoba koje redovito i pravilno uzimaju HAART, no mogućnost potpune eliminacije virusa i njegovog genetskog materijala iz ljudskog tijela, kao i

mogućnost prevencije zaraze primjenom cjepiva još uvijek ne postoje. Sve dok ne dođe do takvog razvoja znanosti općenito i medicine koji bi omogućio nadilaženje postojećih nemogućnosti, osnova borbe protiv HIV infekcije jest onemogućavanje prijenosa uzročnika među ljudima, a druga linija borbe, ukoliko ova prva zakaže, treba biti rano otkrivanje infekcije i liječenje u što većeg broja ljudi, jer i to predstavlja određenu kontrolu širenja infekcije (osobe s nedetektabilnom viremijom imaju drastično smanjenu vjerojatnost prijenosa HIV-a na drugu osobu prilikom rizičnih oblika ponašanja). Djelovanje na sve putove transmisije je ključno. Prijenos spolnim putem, koji ima najveći udjel, moguće je 100%-tno eliminirati jedino apstinencijom i izbjegavanjem spolnog odnosa sa zaraženom osobom, a to u velikog broja ljudi nije realno i objektivno za očekivati. Metoda koja u spolnom odnosu pruža najvišu razinu zaštite od transmisije HIV-a i drugih spolno prenosivih infekcija jest pravilna upotreba prezervativa, ali uvijek i neprestano treba naglašavati kako niti ta metoda ne pruža apsolutnu zaštitu. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za razdoblje od 1985.-2016. za ukupno 1433 zabilježena slučaja HIV infekcije u Hrvatskoj, njih 5% zarazu je steklo putem intravenske primjene droga (32). Udjelom manji prijenos, ali ne i beznačajan, te stoga treba provoditi preventivne mjere i među ovisnicima (PWID), koje uključuju: mjere za smanjenje broja ovisnika, za njihovo prepoznavanje i liječenje, a također i omogućiti dostupnost sterilnog pribora te edukaciju o dezinfekciji prije injiciranja (nerealno je za očekivati da ovisnika uopće neće biti, pa ih ovim putem treba zaštititi u najvećoj mogućoj mjeri). Ostali putovi prijenosa, npr. s majke na dijete, od strane donora krvi, organa i sperme reguliraju se redovitim testiranjem, te procjenama rizika u određenih osoba (npr. ispunjavanje upitnika prije doniranja krvi, pozitivan nalaz neke druge spolno prenosive infekcije u trudnice). HIV-infekcija u zdravstvenim ustanovama, kao i ostale infekcije koje se prenose sličnim ili istim putem (npr. virusni hepatitis), najbolje se prevenira profesionalnim pristupom i pridržavanjem svih standardnih mjera zaštite: redovito pranje ruku, nošenje zaštitnih pomagala (rukavice od lateksa, pregače, zaštitne naočale, maske), pravilno korištenje i odlaganje oštih predmeta (npr. igle) te sterilizacija ili dezinfekcija visokog stupnja različite opreme (44).

2 Prevalencija pozitivnih markera hepatitisa B i C

Podaci potrebni za izradu ovog stručnog diplomskog rada potječu iz presječnog istraživanja provedenog na Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ od strane prof.dr.sc. Josipa Begovca. Podaci korišteni u ovom istraživanju, pohranjeni u elektronskoj bazi podataka Klinike, predstavljaju nacionalne podatke oboljelih od HIV-a koji su uključeni u skrb, budući da Hrvatska ima centralizirani sustav skrbi za oboljele od HIV-a/AIDS-a.

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi prevalenciju pozitivnih markera hepatitisa B i C u osoba koje se uključuju u skrb zbog zaraze HIV-om te utvrditi kakve su razlike u prevalenciji među pojedinim rizičnim skupinama pacijenata.

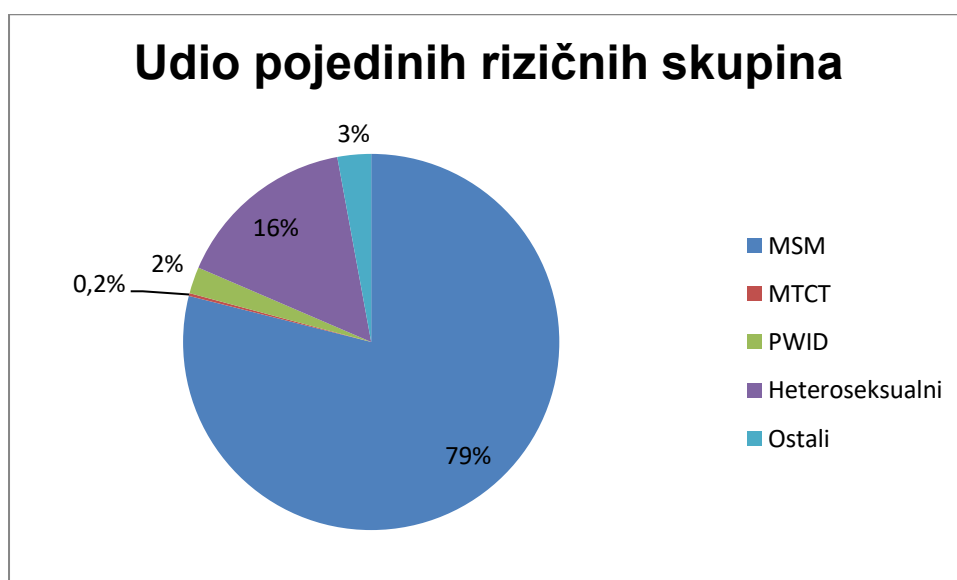
U istraživanju su analizirani podaci 831 osobe uključene u skrb u razdoblju od 1. siječnja 2007. godine do 31. prosinca 2016. godine. Korišteni su podaci punoljetnih osoba (≥ 18 godina) koje prethodno nisu bile drugdje u skrbi. Prikupljeni podaci koji su korišteni u analizi su: spol (muški, ženski), dob (18-29, 30-39, 40-49, >50 godina), pripadnost rizičnoj skupini (muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima – MSM, od engl. men who have sex with men, osobe zaražene od majke perinatalno – MTCT, od engl. mother-to-child transmission, intravenski korisnici droga – PWID, od engl. people who inject drugs te heteroseksualne osobe), mjesto stanovanja (Zagreb, druga mjesta), markeri hepatitisa B (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc), hepatitis B status (prebolio, cijepljen, akutni ili kronični hepatitis B, izolirani nalaz pozitivnih anti-HBc protutijela, nezaštićen, neodređen) i markeri hepatitisa C (anti-HCV, HCV RNK). U izračunu intervala pouzdanosti za proporcije korištena je Clopper-Pearson (Exact) metoda za binomnu raspodjelu.

Prikaz rezultata:

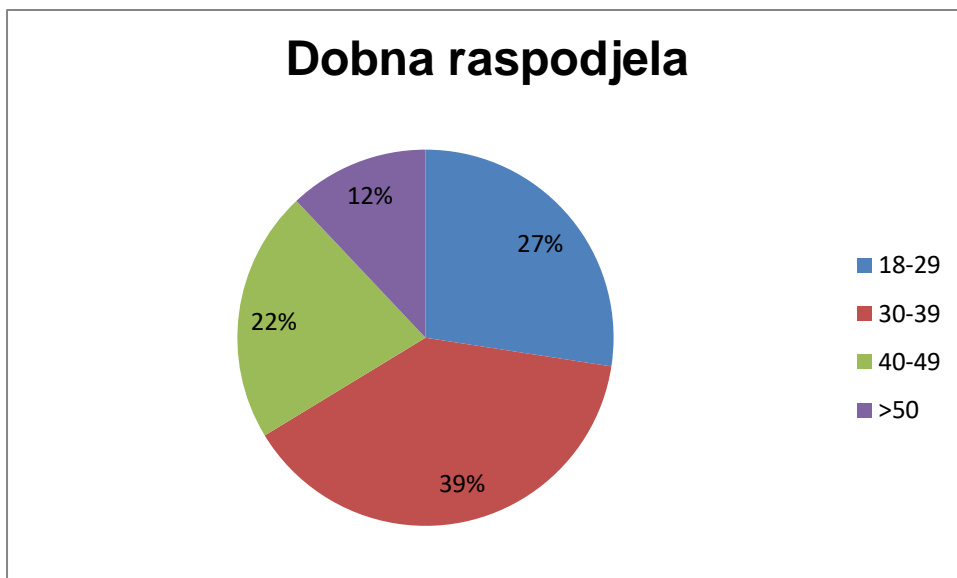
Među osobama uključenim u skrb zbog zaraze HIV-om udio muškog spola značajno premašuje ženski, a iznosi 93% (Slika 1). Jedan od razloga ovako visoke zastupljenosti muškaraca možemo pronaći u činjenici da najveći udio inficiranih osoba čine muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima (MSM) sa 79% (Slika 2).



Slika 1. Omjer žena i muškaraca uključenih u skrb.

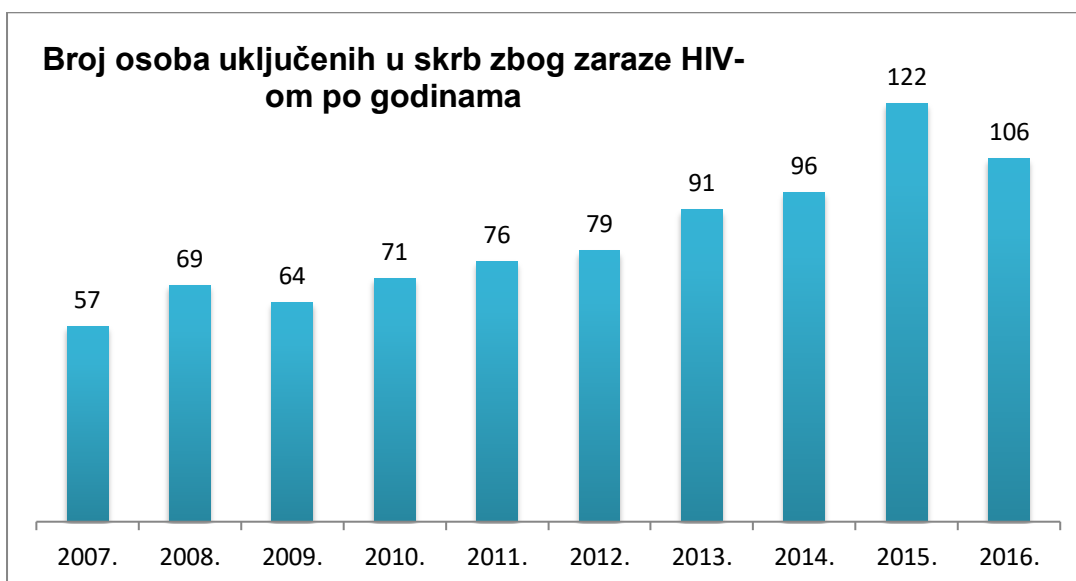


Slika 2. Udio pojedinih rizičnih skupina kojima pripadaju osobe uključene u skrb. (MSM - od engl. men who have sex with men; MTCT - od engl. mother-to-child transmission; PWID - od engl. people who inject drugs)



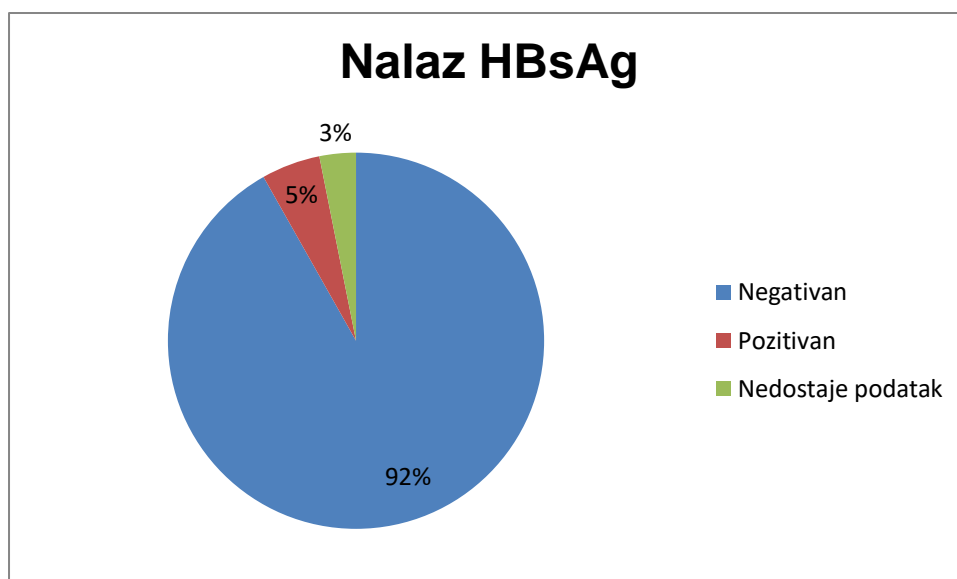
Slika 3. Dobna raspodjela osoba uključenih u skrb.

Najveći broj osoba uključuje se u skrb u dobi između 30-39 godina (Slika 3), što odgovara i podacima iz drugih europskih zemalja (45).



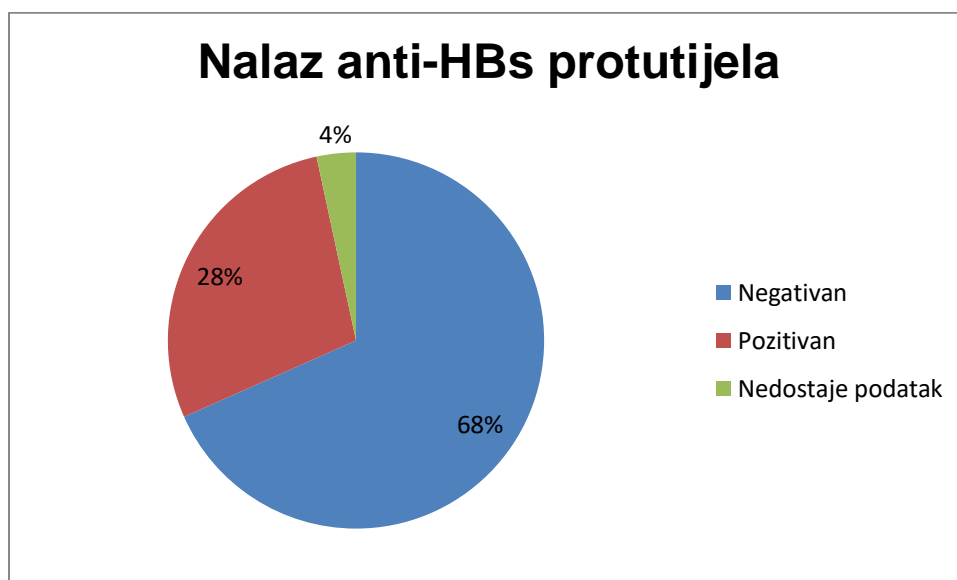
Slika 4. Broj osoba uključenih u skrb zbog zaraze HIV-om u razdoblju 2007.-2016. Prikaz po godinama.

Ukupan broj HIV-om zaraženih osoba u uzorku ovog istraživanja iznosi 831. Od 2007. godine do 2015. godine bilježi se porast godišnjeg broja dijagnosticiranih i u skrb uključenih osoba. 2016. godine javlja se pad tog broja (Slika 4), a nastavlja se i u 2017. godini koja nije uključena u ovo istraživanje, ali prema podacima iz baze korištene u ovom istraživanju broj osoba uključenih u skrb u 2017. godini iznosi 98.



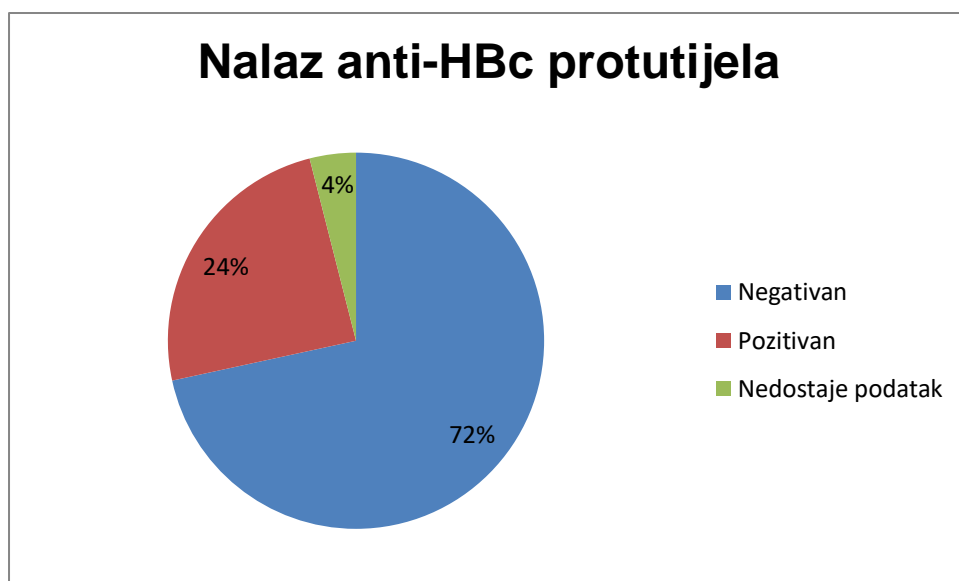
Slika 5. Udjeli negativnog i pozitivnog nalaza površinskog antigena hepatitis B virusa.

Test na HBsAg pokazao je pozitivan rezultat u 5% ispitanika (5,2%; 95% CI, 3,8%-7,0%) (Slika 5), što govori u prilog akutnoj ili kroničnoj infekciji, ali treba imati na umu i mogućnost da je dio ispitanika mogao biti testiran u razdoblju „dijagnostičkog prozora“, kada je HBsAg u serumu negativan.



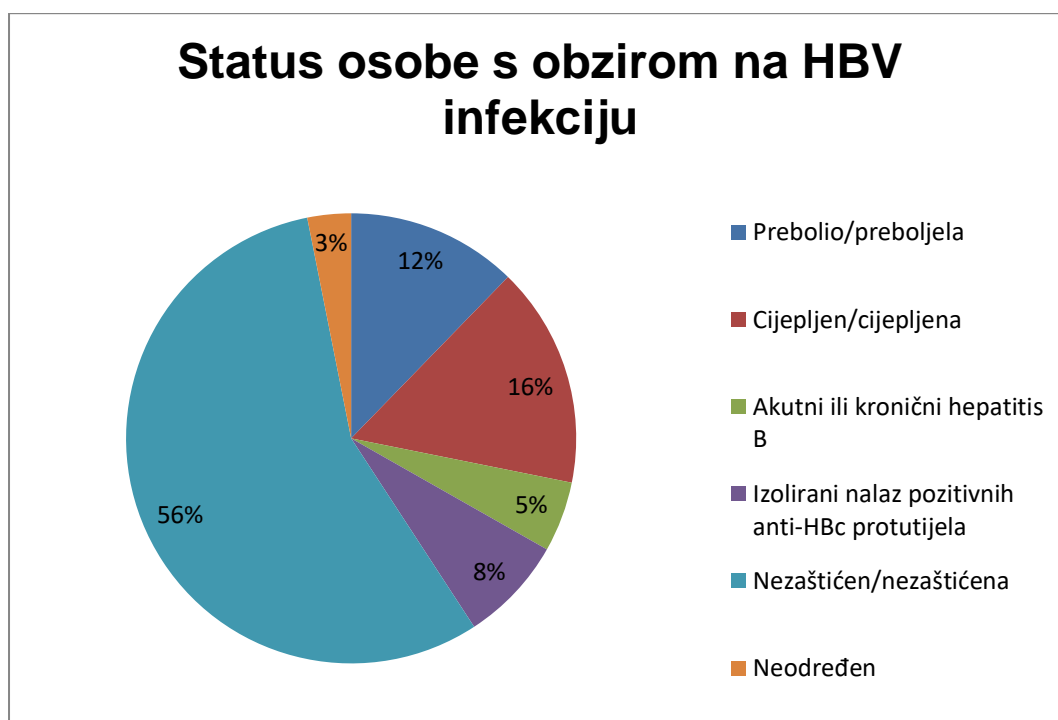
Slika 6. Udjeli negativnog i pozitivnog nalaza anti-HBs protutijela.

Iznos od 68% negativnog nalaza protutijela na hepatitis B površinski antigen (29,3%; 95% CI, 26,1%-32,6%) (Slika 6) zabrinjavajući je, budući da se radi o jedinim zaštitnim protutijelima protiv hepatitis B virusa, a moguće ih je steći poželjno cijepljenjem ili prirodnim putem spontanom razrješavanjem infekcije HBV-om.



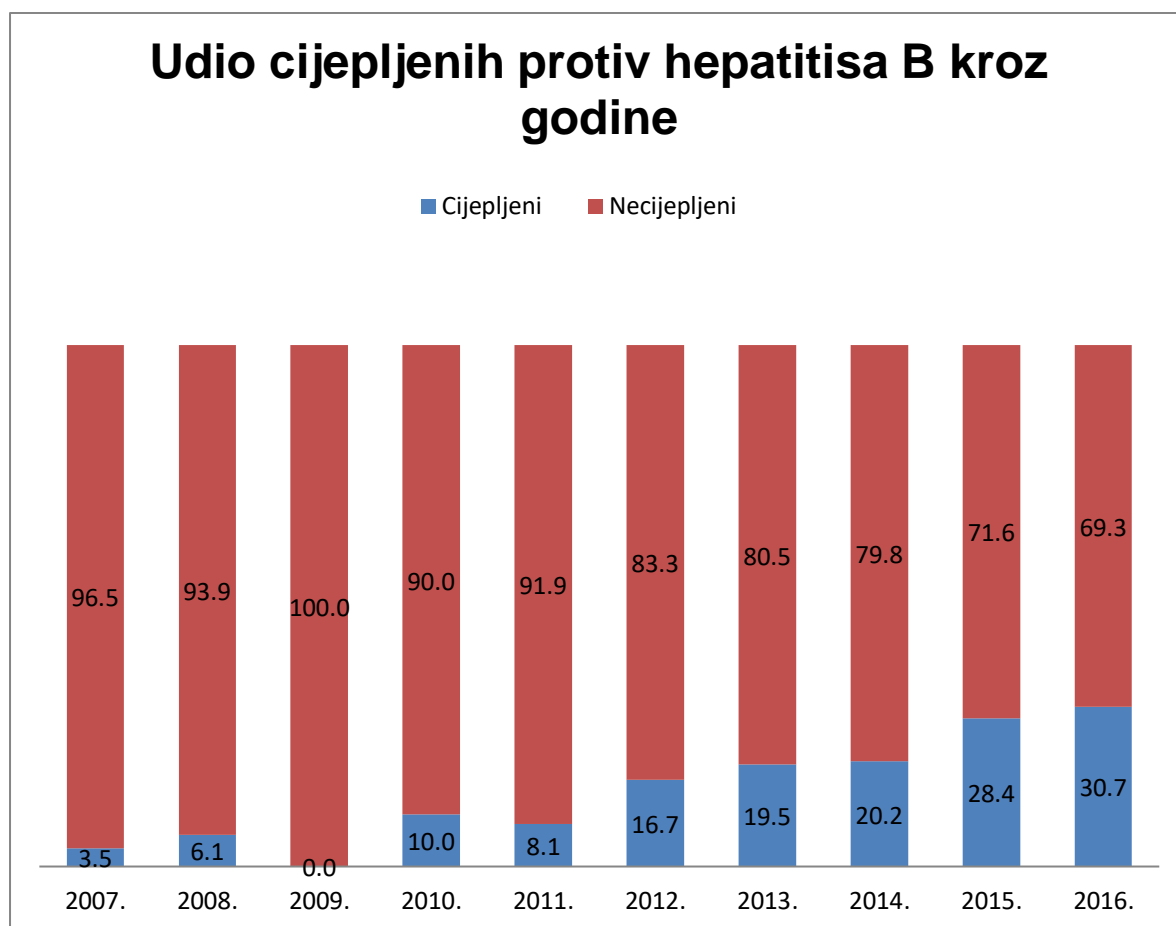
Slika 7. Udjeli negativnog i pozitivnog nalaza anti-HBc protutijela.

Anti-HBc protutijela detektirana su u 24% osoba (25,4%; 95% CI, 22,5%-28,6%) (Slika 7), što znači da je taj udio osoba bio u kontaktu s HBV-om. Pozitivan nalaz govori u prilog akutne, kronične ili preboljene infekcije, a potrebno je naravno interpretirati nalaz zajedno s drugim serološkim markerima. 8% osoba ima izolirani nalaz pozitivnih anti-HBc protutijela (7,8%; 95% CI, 6,1%-9,9%), što uz prethodno spomenute mogućnosti može biti i lažno pozitivan nalaz (Slika 8).



Slika 8. Status osobe s obzirom na HBV infekciju.

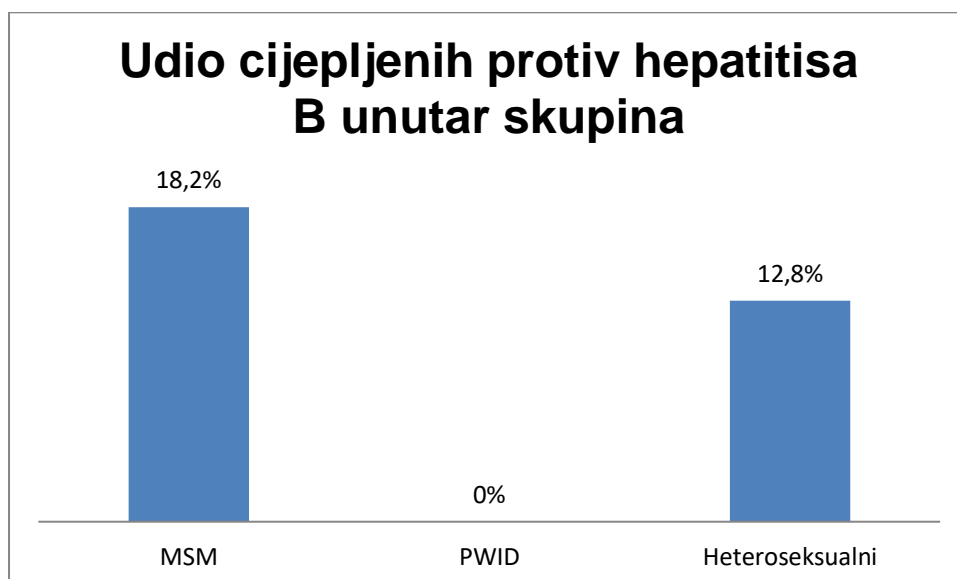
Rezultati istraživanja koji zabrinjavaju su u prvom redu 56% nezaštićenih osoba (57,9%; 95% CI, 54,4%-61,3%) te ukupnih 13% s hepatitisom B i izoliranim nalazom anti-HBc protutijela (Slika 8). Postotak nezaštićenih, dakle onih bez protektivnog anti-HBs-a, predstavlja skupinu ljudi na koju treba posebno djelovati te ih educirati o mogućnosti zaraze, naglasiti kakve komplikacije infekcija HBV-om sa sobom može donijeti i predložiti vakcinaciju kao najbolju mjeru zaštite.



Slika 9. Udio cijepljenih protiv hepatitisa B kroz godine u osoba uključenih u skrb.

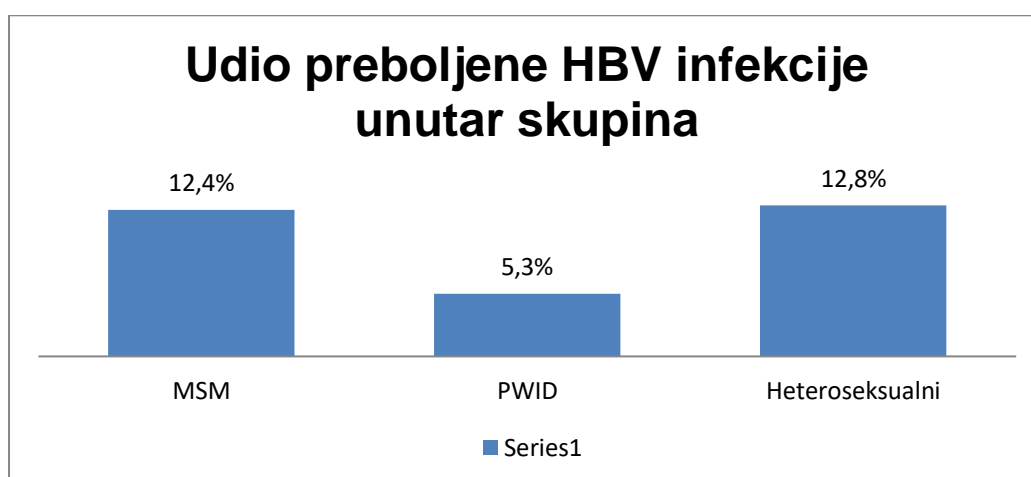
Iako u određenom porastu, stopa cijepljenih protiv hepatitisa B u trenutku uključivanja u skrb zbog zaraze HIV-om izuzetno je niska. Od dramatičnih 0% u 2009. godini došlo se do 30,7% u 2016. godini (Slika 9). Prema zadnjem izvješću Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo o provedbi cijepljenja protiv hepatitisa B u 2017. godini, obuhvat dojenčadi iznosio je 92%, a školske djece 96%, pa su u usporedbi s takvom razinom rezultati ovog istraživanja vrlo loši (4). Naravno, treba imati na umu da je obavezno cijepljenje protiv hepatitisa B u Hrvatskoj uvedeno 1999. godine za djecu od 12 godina starosti, a obaveza za imunizaciju novorođenčadi odmah u rodilištu

2007. godine (trenutno za dojenčad starosti 2 mjeseca), tako da dio uzorka ovog istraživanja nije obuhvaćen tom obavezom, ali je za očekivati u budućnosti, obzirom na ovu obavezu, da će udio cijepljenih koji će se uključivati u skrb biti veći.



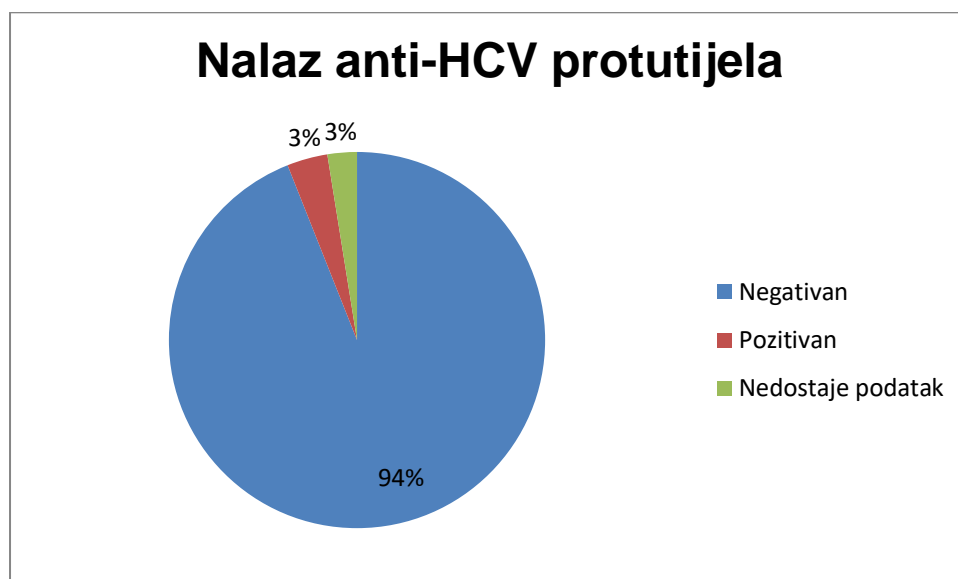
Slika 10. Udio cijepljenih protiv hepatitisa B unutar skupina. (MSM - od engl. men who have sex with men; PWID - od engl. people who inject drugs)

Uz očekivano nizak postotak cijepljenih u sve tri skupine (Slika 10), udio od 0% među intravenskim korisnicima droga, koji su visokorizična skupina za stjecanje infekcije HBV-om, vrlo je zabrinjavajući. Uz brojne druge rizike koje susrećemo kod skupine PWID, trebalo bi utjecati barem na ovaj koji se može značajno smanjiti cijepljenjem.



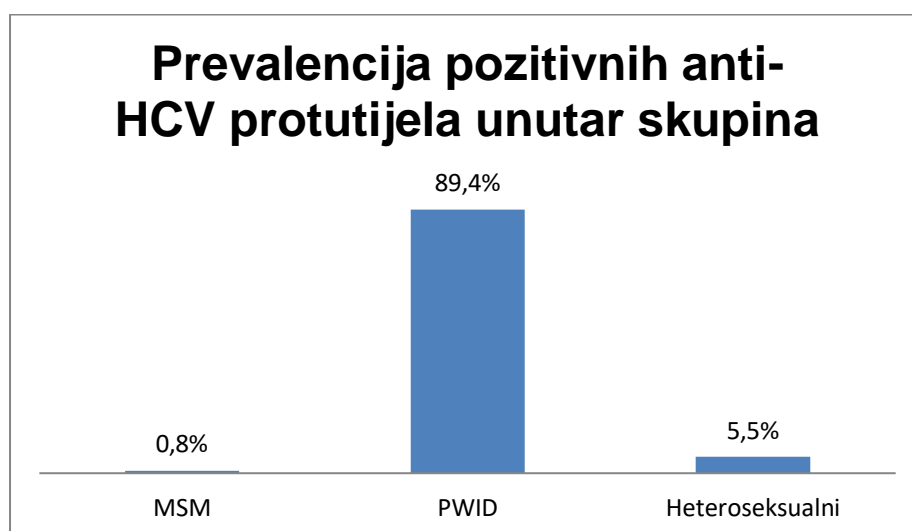
Slika 11. Udio preboljene HBV infekcije unutar skupina. (MSM - od engl. men who have sex with men; PWID - od engl. people who inject drugs)

Postotak preboljene HBV infekcije među MSM i heteroseksualnom skupinom osoba podjednak je i više od 2 puta veći nego unutar PWID skupine, što govori u prilog dominantno spolnom načinu prijenosa hepatitisa B (Slika 11).



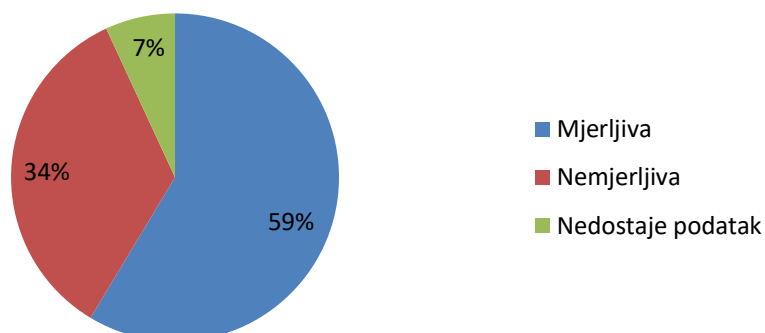
Slika 12. Udjeli negativnog i pozitivnog nalaza anti-HCV protutijela.

Pozitivan nalaz anti-HCV protutijela utvrđen je u 3% osoba uključenih u skrb (3,6%; 95% CI, 2,4%-5,1%) (Slika 12). Ovakav rezultat možemo povezati s činjenicom da uzorak korišten u istraživanju ima udio osoba iz skupine PWID od 2%, a upravo ta skupina ima najveći rizik zaraze hepatitis C virusom, što potvrđuje i rezultat određivanja prevalencije pozitivnog anti-HCV-a od 89,4% unutar skupine osoba koje intravenski apliciraju drogu (Slika 13).



Slika 13. Prevalencija pozitivnih anti-HCV protutijela unutar skupina.

Razina HCV RNK u HCV-pozitivnih osoba



Slika 14. Razina HCV RNK u HCV-pozitivnih osoba.

Detektabilna razina HCV RNK nađena je u 59% osoba zaraženih hepatitis C virusom (58,6%; 95% CI, 38,9%-76,5%), samim time i aktivna hepatitis C infekcija. Treba imati na umu da nemjerljivu razinu HCV RNK u 34% osoba u trenutku uključenja u skrb treba potvrditi s još mjerenja u narednih godinu dana kako bi se moglo govoriti o preboljenoj infekciji.

3 ZAKLJUČAK

Pojavnost hepatitisa B i hepatitisa C važna je stavka kod osoba kojima je dijagnosticirana infekcija HIV-om, zbog zajedničkih putova prijenosa sva tri virusa i sklonosti određenom rizičnom obliku ponašanja. Rezultati istraživanja prevalencije pozitivnih markera hepatitisa B i C u osoba koje se uključuju u skrb zbog zaraze HIV-om u Hrvatskoj djelomično su u skladu s očekivanom prevalencijom biljega infekcije koji se nalaze i u drugim europskim zemljama, a dio rezultata je posebno zabrinjavajući i daje prostora za intervenciju u određenim rizičnim skupinama.

- 5% osoba ima pozitivan nalaz HBsAg.
- protektivna anti-HBs protutijela nađena su u samo 28% osoba, a negativan nalaz utvrđen je u 68% osoba, što čini velik postotak osoba podložnih HBV infekciji.
- 24% osoba ima pozitivan nalaz anti-HBc protutijela, a u 8% svih osoba to je izolirano pozitivan nalaz.
- ukupno 13% osoba ima nalaz pozitivnih markera koji govore u prilog akutnoj ili kroničnoj hepatitis B infekciji (HBsAg, izolirani nalaz anti-HBc protutijela).
- trend i razina procijepljenosti protiv hepatitisa B su s početnih 3,5% u 2007. godini dospjeli na 30,7% u 2016. godini, što je i dalje zabrinjavajuće niska razina.
- niti jedna osoba koja je intravenski korisnik droge nije cijepljena protiv hepatitisa B (0% PWID).
- 3% osoba ima pozitivan nalaz anti-HCV protutijela, velikom većinom među intravenskim korisnicima droga – 89,4%.
- detektabilna razina HCV RNK utvrđena je u 59% osoba s anti-HCV pozitivnim nalazom.

4 ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru, prof.dr.sc. Josipu Begovcu na ukazanom povjerenju i velikoj pomoći, suradnji i vremenu posvećenom izradi ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji, prijateljima i kolegama na iskazanoj ljubavi i podršci kroz sve godine provedene na ovom studiju.

5 POPIS LITERATURE

1. Palmović D, Poljak M (2006) Hepatitis B virus i hepatitis D virus. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S (Ur.) Infektologija, prvo izdanje. Zagreb: Profil, str. 427.
2. World Health Organization. Hepatitis B: Key facts. (2017) Dostupno na: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (pristupljeno 28.04.2018.)
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Virusni hepatitisi: Hepatitis B. (2017) Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/virusni-hepatitisi/#HepatitisB> (pristupljeno 28.04.2018.)
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Izvješće o provedbi cijepljenja u 2017. godini. (2017) Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/04/Izvje%C5%A1taj-cijepljenje-2017.-god.pdf> (pristupljeno 29.04.2018.)
5. Centers for Disease Control and Prevention. Viral Hepatitis: Interpretation of Hepatitis B Serologic Test Results. (2017) Dostupno na: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/pdfs/SerologicChartv8.pdf> (pristupljeno 12.05.2018)
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Hepatitis B. (2016) Stockholm: ECDC.
Dostupno na: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Hepatitis%20B%20AER_0_0.pdf (pristupljeno 13.05.2018.)
7. Palmović D, Poljak M (2006) Hepatitis B virus i hepatitis D virus. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S (Ur.) Infektologija, prvo izdanje. Zagreb: Profil, str. 428.
8. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, i sur. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017 Aug;67(2):370-398.
9. Bréchot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. Gastroenterology. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S56-61.
10. Oh IS, Park SH. Immune-mediated Liver Injury in Hepatitis B Virus Infection. Immune Netw. 2015 Aug; 15(4): 191–198.
11. Palmović D, Poljak M (2006) Hepatitis B virus i hepatitis D virus. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S (Ur.) Infektologija, prvo izdanje. Zagreb: Profil, str. 429-433.
12. Palmović D, Poljak M (2006) Hepatitis B virus i hepatitis D virus. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S (Ur.) Infektologija, prvo izdanje. Zagreb: Profil, str. 434-435.
13. Alexopoulou A, Karayiannis P. HBeAg negative variants and their role in the natural history of chronic hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol. 2014 Jun 28; 20(24): 7644–7652.
14. Centers for Disease Control and Prevention. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. (2006) Dostupno na: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/r5516a1.htm> (pristupljeno 08.05.2018.)
15. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Provedbeni program obaveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj u 2018. godini. (2018) Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/05/PROVEDBENI-PROGRAM_I_2018.pdf (pristupljeno 31.05.2018.)
16. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. World J Gastroenterol. 2014 Aug 28; 20(32): 11033–11053.
17. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Virusni hepatitisi: Hepatitis C. (2017) Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/virusni-hepatitisi/#HepatitisC> (pristupljeno 28.04.2018.)
18. Palmović D, Poljak M (2006) Hepatitis C virus. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S (Ur.) Infektologija, prvo izdanje. Zagreb: Profil, str. 454-459.
19. Toshikuni N, Arisawa T, Tsutsumi M. Hepatitis C-related liver cirrhosis - strategies for the prevention of hepatic decompensation, hepatocarcinogenesis, and mortality. World J Gastroenterol. 2014 Mar 21; 20(11): 2876–2887.
20. Hoshida Y, Fuchs BC, Bardeesy N, Baumert TF, Chung RT. Pathogenesis and prevention of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2014 Nov; 61(1 0): S79–S90.
doi:10.1016/j.jhep.2014.07.010
21. Baden R, Rockstroh JK, Buti M. Natural History and Management of Hepatitis C: Does Sex Play a Role? J Infect Dis. 2014 Jul; 209: S81-S85. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu057>
22. Mayo Clinic. Hepatitis C Virus (HCV) RNA Detection and Quantification by Real-Time Reverse Transcription-PCR (RT-PCR), Serum. Dostupno na: <https://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/97291> (pristupljeno 03.05.2018.)

23. Centers for Disease Control and Prevention. Interpretation of Results of Tests for Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Further Actions.
Dostupno na: https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/pdfs/hcv_graph.pdf (pristupljeno 12.05.2018.)
24. Zeman MV, Hirschfield GM. Autoantibodies and liver disease: Uses and abuses. *Can J Gastroenterol*. 2010 Apr; 24(4): 225–231. PMID: PMC2864616 PMID: 20431809
25. Longmore M, Wilkinson IB, Baldwin A, Wallin E (2014) Oxford Handbook of Clinical Medicine. Viral hepatitis: Hepatitis C virus (HCV). Ninth edition. Oxford: Oxford University Press, 2014, str. 406-407.
26. Vince A, Duvnjak M, Kurelac I. Preporuke za liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1. *Acta Med Croatica*, 67 (2013) str. 329-338.
27. Palmović D, Poljak M (2006) Hepatitis C virus. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S (Ur.) Infektologija, prvo izdanje. Zagreb: Profil, str. 459-461.
28. World Health Organization. HIV/AIDS: Key facts. (2018) Dostupno na: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (pristupljeno 20.05.2018.)
29. Begovac J (2006) Infekcija virusom humane imunodeficijencije: Definicije, uzročnik i dijagnostika zaraze virusom humane imunodeficijencije. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S (Ur.) Infektologija, prvo izdanje. Zagreb: Profil, str. 338-340.
30. Centers for Disease Control and Prevention. High Impact Prevention: HIV Testing. Dostupno na: <https://effectiveinterventions.cdc.gov/en/HighImpactPrevention/PublicHealthStrategies/HIVTesting.aspx> (pristupljeno 20.05.2018.)
31. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Risk Reduction Tool: The Window Period. Dostupno na: https://wwwn.cdc.gov/hivrisk/how_know/window_period.html (pristupljeno 20.05.2018.)
32. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Epidemiologija HIV infekcije i AIDS-a u Hrvatskoj. (2017) Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/epidemiologija-hiv-infekcije-i-aids-a-u-hrvatskoj/> (pristupljeno 20.05.2018.)
33. Begovac J (2006) Infekcija virusom humane imunodeficijencije: Klasifikacija, klinički tijek i praćenje bolesnika zaraženih virusom humane imunodeficijencije. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S (Ur.) Infektologija, prvo izdanje. Zagreb: Profil, str. 344-348.
34. Longmore M, Wilkinson IB, Baldwin A, Wallin E (2014) Oxford Handbook of Clinical Medicine. Human immunodeficiency virus. Ninth edition. Oxford: Oxford University Press, 2014, str. 408-415.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Terms, Definitions, and Calculations Used in CDC HIV Surveillance Publications. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/hiv/statistics/surveillance/terms.html> (pristupljeno 20.05.2018.)
36. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm> (pristupljeno 21.05.2018.)
37. Begovac J (2006) Infekcija virusom humane imunodeficijencije: Imunopatogeneza, imuni odgovor i imunološki poremećaji tijekom zaraze virusom humane imunodeficijencije. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S (Ur.) Infektologija, prvo izdanje. Zagreb: Profil, str. 340-344.
38. Hiv.gov. Dostupno na: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/about-hiv-and-aids/symptoms-of-hiv> (pristupljeno 21.05.2018.)
39. Nikolopoulou GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, Moschidis Z, Sypsa V, Zavitsanos X i sur. Impact of Hepatitis B Virus Infection on the Progression of AIDS and Mortality in HIV-Infected Individuals: A Cohort Study and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun; 48(12): str.1763–1771.
<https://doi.org/10.1086/599110>
40. Chen TY, Ding EL, Seage GR, Kim AY. Meta-Analysis: Increased Mortality Associated with Hepatitis C in HIV-Infected Persons Is Unrelated to HIV Disease Progression. *Clin Infect Dis*. 2009 Nov; 49(10): str. 1605–1615. <https://doi.org/10.1086/644771>
41. Begovac J (2006) Infekcija virusom humane imunodeficijencije: Bolesti pojedinih organskih sustava tijekom zaraze virusom humane imunodeficijencije. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S (Ur.) Infektologija, prvo izdanje. Zagreb: Profil, str. 348-356.
42. AIDS info. Understanding HIV/AIDS. Drug Class. Dostupno na: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/glossary/1561/drug-class/> (pristupljeno 22.05.2018.)
43. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Infektologija: Virus humane imunodeficijencije: Liječenje. [Internet] Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/infektologija/virus-humane-imunodeficijencije> (pristupljeno 22.05.2018.)
44. Begovac J (2006) Infekcija virusom humane imunodeficijencije: Antiretrovirusno liječenje i prevencija zaraze virusom humane imunodeficijencije. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S (Ur.) Infektologija, prvo izdanje. Zagreb: Profil, str. 363-370.

45. World Health Organization: Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe. (2015)
Dostupno na: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0019/324370/HIV-AIDS-surveillance-Europe-2015.pdf (pristupljeno 24.05.2018.)

6 ŽIVOTOPIS

Rođen sam 07.08.1991. god. u Zagrebu. Od 1998.-2006. god. pohađao sam Osnovnu školu „Ljubo Babić“ u Jastrebarskom te sam nakon završenog osnovnoškolskog obrazovanja upisao Opću gimnaziju u Jastrebarskom. Završivši sve razrede srednje škole s odličnim uspjehom te postigavši odličan uspjeh na Državnoj maturi, 2010. god. upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Trenutačno sam student šeste godine studija s vrlo dobrim prosjekom ocjena. Kroz godine studija razvio sam poseban interes za područje infektologije i interne medicine te se nadam kako će moja profesionalna karijera uspješno krenuti u tom smjeru.